S. 1205—1236

Münch. med. Wschr.

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1 · *Verlag:* J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Alleinige Anzeigen-Annahme: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13 · Fernsprecher 89 60 96

München • 17. Juli 1959 — 101. JAHRGANG — Heft 29

INHALT

ORIGINALAUFSÄTZE UND VORTRÄGE

Für Praxis und Fortbildung

Forschung und Klinik

Soziale Medizin und Hygiene

Therapeutische Mitteilungen

Fragekasten

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Fortsetzung auf der Lasche

Zeitschriften-Übersicht

Wiener klinische Wochenschrift (1959), Nr. 24

Schinko, H. und Tschabitscher, H. (Psychiatr.-Neurolog. Univ.-Klinik, Wien): Der γ-Quotient als differentialdiagnostisches Kriterium zwischen Multipler Sklerose und degenerativen Erkrankungen des Nervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Krankheitsdauer. S. 417.

Gitsch, E. (II. Univ.-Frauenklinik, Wien): Fortschritte in der Erforschung der Steuerung der weiblichen Gonaden. S. 422.

Klein, H. (I. Med. Abtlg. am Wilhelminenspital, Wien): Hormonelle Zytodiagnostik beim Mann. S. 425.

Ott, A.: Röntgenologische Studien zur Magenausgangshypertonie. S. 428.

Minerva Medica (1959), Nr. 33

Loewenthal, Z.: La tradizione delle relazioni mediche italo-iugoslave. S. 1200.

Geric, R. (Hygiene-Inst. der Med. Fakultät, Belgrad): Le principali caratteristische del Servizio Sanitario nella R.F.P.I. S. 1201.

Djo, B. (Belgrad): L'Unione delle Società Mediche della Repubblica Popolare Federale Iugoslava: organizzazione e attività. S. 1206.

Richter, B. (Zentralinst. f. Hygiene, Abtlg. f. Parasitologie, Zagreb): La malaria e la lotta antimalarica in Iugoslavia. S. 1209.

Papo, I. e Fajgelj (Chirurg. Klinik der Militärärztlichen Akad., Belgrad): Il trattamento chirurgico delle stenose benigne dell'esofago. S. 1215.

Bedjanic, M. (Klinik für Infektionskrankh., Ljubljana): Meningoencefalite da zecca. S. 1220.

Zec, N. (Neuropsychiatr. Clinik der Med. Fakultät Sarajewo): La sclerosi a placche in Bosnia ed Erzegovina. S. 1224.

Skrivaneli, N. e Stampar-Plasaj, S. (Univ.-Kinderklinik, Zagreb): Sindrome della membrana polmonare ialina. S. 1233.

Todorovich, K. (Klinik für Infektionskrankheiten, Belgrad): Dieci anni di trattamento (1947—1957) della meningite tubercolare. S. 1237.

Stankovic, I. e Drincic, V. (Augenklinik der Med. Fakultät, Belgrad): Applicazione dell'elettrocalamita alla chirurgia oculare. S. 1240.

Grin, E. I. e Ozegovic, L.: Problemi attuali delle dermatomicosi in Iugoslavia. S. 1245.

Tassovatz, S., Tassovatz, B. e Kocic, A. (Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Med. Fakultät, Belgrad): La malattia emolitica del neonato da isoimmunizzazione Rh e A-B. S. 1252.

Spuzic, V. e Danilovic, V. (Belgrad): Nostri concetti sull'etiopatogenesi delle manifestazioni allergiche. S. 1257.

Glesinger, J. (Zagreb): La Iugoslavia fra la medicina orientale e occidentale. S. 1260.

Loewenthal, Z. (Belgrad): La stampa medica in Iugoslavia. S. 1263.

La Presse Médicale (1959), Nr. 23

Delay, J., Deniker, P. et Lemperière, T. (Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale; 1, rue Cabanis, Paris XIV): Les nouvelles chimiothérapies des états dépressifs et mélancoliques. S. 923.

Laborit, H. und Mitarb. (Laborat. d'Eutonologie, Hôp. Boucicaut, Paris XV): Sur la signification biologique de la sérotonie. S. 927.

Warembourg, H. et Stalnikiewcz, G. (Centre de Thérapeutique de la Faculté de Med., Lille): Les modérateurs de la sécrétion biliaire. S. 929.

Bezon, A. (Armée, Outre-Mer): Le kwashiorkor vu par un praticien (A propos de 55 observations cliniques). S. 932.

Zoila, A. F., Basset, J. et Lebreton, M. (Centre de Traitement et de Réadaptation Sociale; 54, ave. de la République, Villejuif/Seine): Le tartrate d'alimémazine (6549 Rp) en thérapeutique psychiatrique. S. 935.

Leger, L. et Kanoui, F. (Hôp. Lariboisière, Paris X): Atlas de radiologie clinique. 117. — Métastases hépatiques. Dépistage par spléno-portographie. S. 936a.

Lévy, P.-P., Loygue, J. et Lévy, E. (Hôp. Salpêtrière, Paris XIII): Pathogénie de l'hippocratisme digital: l'anoxémie, sa cause première attestée à la lumière des cas d'étiologie exothoracique. S. 937.

Lépine, P. (Inst. Pasteur, Paris XV): La vaccination contre la poliomyélite. S. 941.

Thibault, Ph. (6 bis rue Marronniers; Paris XVI): A propos du traitement de la coqueluche. S. 943.

Sureau, Cl. (11, rue Portalis; Paris VIII): Notions nouvelles sur l'anatomie et la physiologie de l'articulation sacro-iliaque. S. 947.

Dieulafé, R. (107, rue Achille-Viadieu; Toulouse): Durée de l'intervalle entre curiethérapie et hystérectomie dans le cancer du col utérin. S. 949.

Kreindler, A., Crighel, E. et Caracas, Gr. (Bukarest): Petit-mal avec nystagmus rythmé par des décharges de pointes-ondes. S. 950.

Mauriac, P. (42, rue Ferrère; Bordeaux): Le centenaire de l'apogée scientifique de Claude Bernard (1858—1859). S. 957.

British Medical Journal (1959), Nr. 5134

Leishman, A. W. D. (United Sheffield Hosp.): Hypertension-Treated and Untreated. S. 1361.

Newman, M. J. and Robertson, J. I. S. (Med. Unit, St. Mary's Hosp., London): Some Aspects of Prognosis in Treated Hypertension. S. 1368.

Williams, J. R. B., Talbot, E. C. S. and Maughan, E. (Hitchin Hosp.): Hospital Outbreak of Cross-infection due to Staphylococcus Pyogenes Phage Type 80. S. 1374.

Buckle, R. M. (St. Bartholomew's Hosp., London): Fluoxymesterone. S. 1378.

Jansson, E. and Klemola, E. (III. und IV. Abtlg. des Aurora Hosp., Helsinki, Finnland): Effect of Penicillin Therapy on Occurrence of Second Attacks in Scarlet Fever. S. 1382.

Olesen, E. B. und Mitarb. (Firestone Plantation Med. Sevice, Harbel/Liberia): Thalassaemia in Liberia. S. 1385.

Dall, J. C. L. and Keane, J. A. (Southern General Hosp., Glasgow): Disturbances of Pigmentation with Chloroquine. S. 1387.

Anderssen, N. and Wigmostad, K. (Med. Abtlg., St. Joseph's Hosp., Porsgrunn, Norwegen): Hyperthyroidism Associated with Periodic Paralysis and Hypopotassaemia. S. 1389.

Fortsetzung Seite XI

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN, 17. JULI 1959 **101. JAHRGANG · HEFT 29**

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Medizinischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses St. Georg, Leipzig (Chefarzt: Prof. Dr. med. *Ch. J. Keller* †).

Zur Therapie des dekompensierten chronischen Cor pulmonale*)

von WERNER HAAS

Zusammenfassung: Das primär pulmonal bedingte chronische Cor pulmonale tritt als Haupt- oder Nebenbefund bis zu 13% des internistischen Krankengutes an einer großen medizinischen Abteilung auf. In der Therapie wird zweckmäßigerweise unterschieden zwischen einem Dauerstadium mehr oder weniger erreichter Anpassung und periodenhafter Verschlechterung, vor allem durch Infektdekompensationen. Auch heute noch gehört deren Behandlung zu den schwersten therapeutischen Aufgaben; mit der Erkenntnis der pathophysiologisch wirksamen Faktoren haben sich jedoch therapeutische Möglichkeiten erschlossen, die die ungünstige Prognose aus der Zeit der reinen Glykosidtherapie wesentlich verbessert haben. Besondere Bedeutung kommt dabei der Beachtung des peripheren Kreislaufs zu. Als kausal wirksame Therapie des dekompensierten Cor pulmonale können heute angesehen werden:

1. die antibiotische Behandlung des zum Bronchospasmus führenden endobronchialen Infektes,
2. alle auf eine Lösung des Bronchospasmus hinzielenden Maßnahmen,
3. die Beeinflussung der im Zentrum der Pathogenese stehenden Hypoxämie. Auf die Problematik der Sauerstoffbeatmung wird eingegangen. Die besondere Schwierigkeit liegt bei den mit Atemlähmung einhergehenden Fällen. Hier hat sich uns die gleichzeitige Gabe von Analeptika bewährt, wie sie von der Behandlung der Schlafmittelvergiftungen her bekannt ist. Sie ermöglicht die gleichzeitige Behandlung mehrerer Patienten im Allgemeinkrankenhaus ohne apparativen Aufwand (eiserne Lunge) und sollte auch als Notfallstherapie bei drohender oder beginnender Atemlähmung in die Praxis Eingang finden. Jede Therapie findet ihre Grenze in dem Ausmaß, in dem gegenüber der reinen alveolären Hypoventilation eine anatomische Einschränkung der Lungenstrombahn mehr und mehr in den Vordergrund tritt.

Summary: The chronic cor pulmonale, primarily due to pulmonary disturbances, appears as main or secondary finding in 13% of all diseases in a large medical ward. As to therapy it is useful to distinguish between a more or less permanent stage of adaptation and periodical disintegrations, chiefly through decompensations due to infections. Even nowadays its management is one of the most difficult problems of medical therapie. However, the knowledge of pathophysiologically effective factors produced therapeutic possibilities which have considerably improved the prognosis compared with the prognosis in the old days of pure glycoside therapy. The therapy of the peripheral circulation is of especial importance. Nowadays the causally effective therapy of the decompensated cor pulmonale is described as follows:

1. Antibiotic therapy of the endobronchial infection resulting in bronchospasm.
2. All therapeutic measures aiming at relief of the bronchospasm.
3. The effect on hypoxaemia which is the centre of the pathogenesis. The problem of positive oxygen respiration is discussed. Those cases accompanied by respiratory paralysis are the most difficult to deal with. In such cases the author found that the concurrent administration of analeptics, a well-known measure in cases of poisonings by sleeping-draughts, has proved its usefulness. It permits of the simultaneous treatment of several patients in a general hospital without equipment (iron lung) and should be introduced into general practice as an emergency measure in cases of threatening or commencing respiratory paralysis. Every kind of therapy is limited in as much as the alveolar hypoventilation becomes more and more diminished due to an anatomical reduction of the circulatory system of the lungs.

Résumé: Jusqu'à 13% des malades de la section interne de la division médicale de notre hôpital présentent un Cor pulmonale chronique primaire comme affection principale ou secondaire. Dans la thérapeutique, il faut distinguer entre un état durable d'adaptation plus ou moins réussie et des périodes d'aggravation duez en particulier à des décompensations infectieuses. Aujourd'hui encore, le Cor pulmonale compte au nombre des tâches thérapeutiques les plus difficiles; toutefois, la découverte de facteurs patho-physiologiques efficaces offre des possibilités thérapeutiques qui ont sensiblement amélioré le pronostic défavorable de l'époque où la thérapeutique reposait exclusivement sur l'emploi des glycosides.

Il faut consacrer une attention toute particulière à la circulation périphérique. On peut regarder aujourd'hui comme thérapeutique efficace sur les causes du Cor pulmonale décompensé:

1. Le traitement antibiotique de l'infection endo-bronchiale qui provoque le spasme des bronches.
2. Toutes les mesures tendant à supprimer le spasme.
3. On peut aussi agir sur l'hypoxémie qui occupe une place centrale dans la pathogenèse. Les problèmes posés par la respiration d'oxygène font l'objet d'une discussion. La difficulté essentielle que l'on rencontre ici est constituée par les cas de paralysie des voies respiratoires. Nous avons dans ces cas recouru à l'administration simultanée d'analeptiques comme dans les cas d'intoxication par les anesthésiques. Ce traitement permet de soigner simultanément plusieurs malades à l'hôpital sans être obligé d'employer des appareils (poumon d'acier) et on devrait l'introduire aussi à titre de thérapeutique d'urgence dans la pratique médicale pour traiter les débuts ou les menaces de paralysie des voies respiratoires. Chaque thérapeutique atteint ses limites dans la mesure où la restriction anatomique du courant pulmonaire devient de plus en plus importante par rapport à la simple hypoventilation alvéolaire.

*) Herrn Prof. Dr. Keller zum Gedenken in Dankbarkeit gewidmet.

Das primär pulmonal bedingte chronische Cor pulmonale (chron. C. p.) tritt bei den verschiedensten Lungenerkrankungen auf, bei seiner Entstehung sind jedoch grundsätzlich die gleichen pathophysiologischen Faktoren wirksam, wenngleich im jeweils wechselnden Ausmaß. Deren Kenntnis stammt im wesentlichen aus dem letzten Jahrzehnt, ihr verdanken wir heute die Möglichkeit einer wirksameren Therapie als vordem, gleichzeitig stellt sie aber auch an unsere ärztlich-therapeutische Verantwortung die höchsten Anforderungen. Bei der Therapie des chron. C. p. ist es zweckmäßig, ein Dauerstadium mehr oder weniger erreichter Anpassung zu unterscheiden von periodenhaften Verschlechterungen, in der Regel Infektdekompensationen, die das Leben unmittelbar in kurzer Zeit gefährden. Auf die Beeinflussung dieser akut bedrohlichen Zustände, auf eine Notfallstherapie also, sollen sich diese Ausführungen beschränken.

Die Beschäftigung mit den sich hierbei ergebenden Fragen bleibt heute neben dem Internisten auch dem Chirurgen, dem Phthisiologen und dem praktischen Arzt nicht erspart, sehen wir doch das chron. C. p. im steten Ansteigen begriffen. Dies zum Teil wohl auch deshalb, weil unser Blick für das chron. C. p. unter dem vorliegenden pulmonalen Grundleiden geschärft worden ist. *Rossier* gibt 1956 die Häufigkeit des chron. C. p. an einer internen Klinik mit 3% an. Die folgende Übersicht (I) zeigt die Zugangsquote von chron. C. p. an einer großen internistischen Abteilung von 500 Betten eines Jahrgangs (1957). In rund 13% des gesamten internistischen Krankengutes hatten wir es also entweder als Haupt- oder Nebenbefund mit einem chron. C. p. zu tun, wobei der Anteil der Männer den der Frauen bei weitem übertraf.

Tab. 1: Häufigkeit des primär pulmonal bedingten chron. Cor pulmonale an Hand eines Jahrgangs (1957).

	Cor pulmonale 1957
Als Nebenbefund:	430
Als Hauptbefund:	139
Zusammen:	569 = 13% des gesamten internistischen Krankengutes
♂ : ♀ = 7 : 3	

Tab. 2: Ursachen des primär pulmonal bedingten chron. Cor pulmonale (Jahrgang 1957).

Cor pulmonale — Ursachen

Lungenemphysem (substantiell)	Chronische Emphysembronchitis	Asthma bronchiale	Essent. pulmonale Hypertension
18	80	12	1

Pleuraschwarte	Thoraxdeformierung	Rezidiv. Lungenembolien
10	17	1

Gesamt: 139

Es wurde bereits angedeutet, daß das chron. C. p. ätiologisch und pathogenetisch, vor allem aber in therapeutischer Hinsicht nicht von seinem pulmonalen Grundleiden zu trennen ist. Die Übersicht (Tabelle 2) gibt anhand eines Jahrganges einen Einblick in die Hauptursachen des chron. C. p. an einem Allgemeinkrankenhaus. Diese unterscheiden sich naturgemäß nach dem Charakter der Klinik. Um mit den **selteneren Ursachen** zu beginnen, so fanden wir in einem Fall bei rezidivierenden Lungenembolien ein chron. C. p., damit die einzige reine Obstruktionsform unseres Krankengutes. Die Lungenembolie führt ja sonst zum akuten C. p., dessen Therapie auf einer ganz anderen Ebene liegt. In der prognostischen Beurteilung, wann bei Thoraxdeformierungen und Pleuraschwarten ein chron. C. p. zu erwarten ist, besteht noch große Unsicherheit, der Grad der Thoraxdeformierung sowie das Ausmaß der Schwartenbildung scheint in keinem festen Verhältnis zur Ausprägung eines chron. C. p. zu stehen. Die Diagnose der essentiellen pulmonalen Hypertension stellten wir in einem Falle, sie ist eine ausgesprochene Ausschlußdiagnose. Auf dieses interessante Krankheitsbild ist in letzter Zeit vor allem von *Hochrein* u. *Lange* eingegangen worden. Ein chron. C. p. bei Asthma bronchiale kommt in der Regel nur bei der chronischen Form des Infektasthmas vor. Hier ergeben sich fließende Übergänge zur chronischen Emphysembronchitis. Die Gefährdung vor allem des jugendlichen Asthmatikers im Status asthmaticus ist weniger in der Dekompensation des rechten Herzens zu sehen als in der Möglichkeit einer Erstickung am zähen asthmatischen Sekret.

Die **Hauptursachen** des chron. C. p. sind heute das Emphysem und vor allem die chronische Emphysembronchitis, d. h. das offenbar konstitutionell bedingte substantielle oder idiopathische parenchymatöse Emphysem, dem das senile eng verwandt ist und das Dehnungsemphysem als Resultat multipler stenosierender Prozesse in den Bronchien und Bronchiolen. Die Differenzierung zwischen chronischer Emphysembronchitis und reinem Lungenemphysem mit konsekutiver Bronchitis ist klinisch oft schwer, weil anamnestisch nicht immer mehr zu klären ist, ob die chronische Bronchitis oder das Emphysem das primum movens darstellen, das reine Emphysem kann ja lange Zeit klinisch stumm bleiben.

Tab. 3: Emphysementstehung nach *Giese*.

Ausweitung des Azinushalses im Bereich der Bronchioli respiratorii
↓
Übergreifen auf Alveolargänge
↓
Dehnung und Verstreichen der Alveolarsepten
↓
Sackbildung, noch durch Reste von intraazinären Septen unterteilt
↓
Bildung großer Blasen durch Fensterung der Wand benachbarter Azini

Wie das Schema der Emphysementstehung nach *Giese* (Tab. 3) zeigt, muß mit der Ausbildung eines Emphysems noch nicht notwendigerweise eine Einengung der pulmonalen Strombahn verbunden sein. Wohl kann schon eine chronische alveoläre Hypoventilation zum chron. C. p. führen, sie muß es aber nicht. Die uns in der Klinik beschäftigenden schwersten Formen des chron. C. p. weisen alle mehr oder weniger eine anatomische Einengung der Pulmonal-Strombahn auf, die durch Schwund des alveolären Kapillarnetzes und Eröffnung von arterio-venösen Anastomosen entsteht. Mit der zunehmenden Einschränkung der Lungenstrombahn sehen wir uns schrittweise vor die Grenzen unserer therapeutischen Möglichkeiten gestellt.

Die auch heute noch verbreitete allgemein ungünstige Beurteilung der Prognose und Therapie stammt noch aus einer Zeit, als sich die Behandlung auf eine Beeinflussung der kardialen Rechtsinsuffizienz beschränken mußte. *Scott* u. *Garvin* kamen noch 1941 zu der Feststellung, daß 80% von C.p.-Patienten in der ersten Dekompensation ad exitum kamen, die Überlebenden hatten eine Überlebenschance bis 6 Monate. Nach unseren heutigen Vorstellungen über die Ätiologie des C. p. und vor allem die Pathophysiologie seines Dekompensationsmechanismus ist es verständlich, daß eine alleinige **Glykosidbehandlung**, die ihren Angriffspunkt auf den unter hämodynamisch besonders ungünstigen Bedingungen stehenden physiologisch muskelschwachen rechten Ventrikel beschränkt, versagen mußte. Steht der rechte Ventrikel beim chronischen C. p. sowohl unter einer dauernden Volumbelastung als auch vor allem unter besonderen — wie vor allem *Mc. Michael* mit seinen Herzkatheteruntersuchungen zeigen konnte — stoßartigen Druckbelastungen.

Dazu kommt eine chronische Hypoxämie, die die Digitaliswirkung bekanntlich erheblich einschränkt. *Rossier* vertritt heute sogar den Standpunkt, daß eine Glykosidbehandlung überflüssig sei. Bei einem zusätzlichen, in der Regel degenerativen Herzmuskelschaden des gesamten Herzens, der sich unter der akuten Dekompensation eines chron. C. p. nicht immer auf den ersten Blick zu erkennen gibt, haben wir trotzdem mit Strophanthin behandelt, wobei sich mehrfache Gaben von 1/8 mg Strophanthin gegenüber einer einmaligen von 1/4 mg empfehlen, da nach höheren Strophanthindosen Todesfälle beobachtet worden sind. Wir konnten uns — offenbar wegen der geringen Wirksamkeit der Glykosidbehandlung überhaupt — nicht von einer Überlegenheit von Strophanthin über Digitalis oder umgekehrt überzeugen. Da das C. p. in der Dekompensation mit einer hochgradigen Sinustachykardie reagiert, lag der Gedanke nahe, der Digitalis eine bevorzugte Stellung einzuräumen. Sicher ist aber, daß sie allein beim dekompensierten chron. C. p. keinen frequenzsenkenden Einfluß hat.

Ein außerordentlich wichtiger hämodynamischer Faktor beim dekompensierten chron. C. p., der u. E. besonderer therapeutischer Aufmerksamkeit bedarf, ist das Verhalten des peripheren Kreislaufs bzw. hierauf gerichtete therapeutische regulative Einflüsse. Damit ist die **Frage des Aderlasses** oder der Gabe von peripheren Kreislaufmitteln angeschnitten. Aderlässe in der Intervallbehandlung sind umstritten, weil diese durch reaktive Wirkung auf das Knochenmark die Polyglobulie verstärken können. In der akuten Dekompensation gewinnt die Alternative Entlastung durch Aderlaß oder Tonisierung der Peripherie oft lebensentscheidende Bedeutung. Dabei muß man sich immer vor Augen halten, daß sowohl Polyglobulie als auch vor allem ein erhöhter Venendruck Kompensationsmechanismen des C. p. darstellen.

Vor der Indikationsstellung ist es also unerläßlich, zu prüfen, ob eine Plus- oder Minusdekompensation im Sinne von *Wollheim* vorliegt, wobei ein erhöhter Venendruck in der Regel schon im Stadium der chronischen Latenz vorgelegen hat. Die Senkung dieses Venendruckes in der akuten Dekompensation kann verheerende Folgen mit einem völligen Kreislaufzusammenbruch nach sich ziehen. Da der Dekompensationsmechanismus des chron. C. p. fast immer eine Infektdekompensation ist, liegt in den meisten Fällen ein peripherer Kreislaufkollaps vor. Dies besonders dann, wenn ätiologisch eine Grippe mit ihren pulmonalen Begleitinfektionen in der Dekompensationsauslösung eine entscheidende Rolle spielt. Klinisch weicht dabei die blau-rote Zyanose oft einer graublauen oder einem grau-fahl-blassen Hautkolorit, das aspektmäßig die Diagnose recht erschweren kann, nur die Lippen lassen ziemlich regelmäßig auch dann noch die zyanotische Verfärbung erkennen. In solchen Fällen sind unbedingt periphere Kreislaufmittel zu geben. Als eines der wirksamsten peripheren Kreislaufmittel hat sich die Infusion mit physiologischen Kochsalz- oder auch isotonischen Lösungen erwiesen, deren Dosis nach der während der Infusion zu beobachtenden Besserung des Gesamtkreislaufbildes und des Allgemeinzustandes zu richten ist, d. h. der behandelnde Arzt muß die Infusion selbst sorgfältig überwachen. Gewöhnlich werden 250 bis 500 ml benötigt.

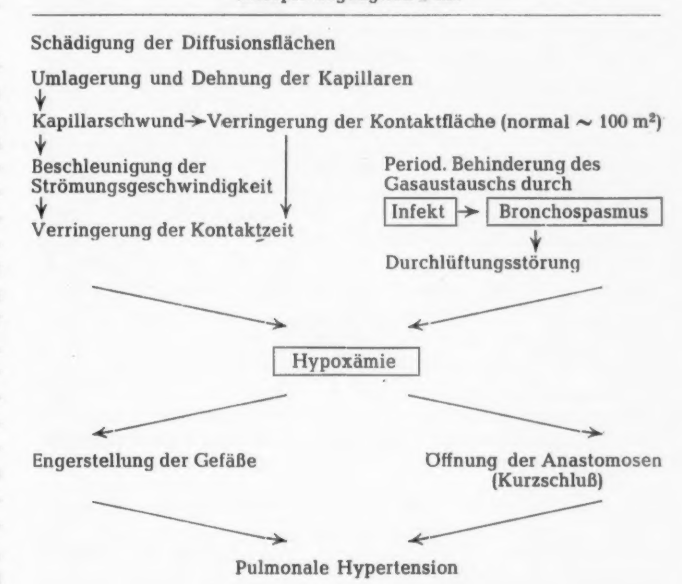
Diese Infusionsbehandlung beim infektdekompensierten chron. C. p. mit peripherem Kreislaufkollaps wurde von uns in vielen Fällen selbst dann mit überzeugendem Erfolg durchgeführt, wenn ein Lungenödem bestand. Die Infektdekompensation des chron. C. p. ist nicht selten von einem Lungenödem begleitet. Die Ursachen dafür können verschiedene sein, in Einzelfällen mag ein auch hypoxämisch geschädigter linker Ventrikel vorliegen, in anderen mag sich ein Mißverhältnis zwischen dem stark hypertrophen rechten Ventrikel und einem relativ muskelschwachen linken hämodynamisch ungünstig auswirken. Müssen wir uns doch immer bewußt bleiben, daß bei der Dekompensation des chron. C. p. nicht isoliert der rechte Ventrikel betroffen ist, sondern der gesamte Kreislauf in Mitleidenschaft gezogen wird. Überzeugende Erfolge mit der Infusionsbehandlung machen es wahrscheinlich, daß das Lungenödem, damit die akute Linksherzinsuffizienz, peripher ausgelöst ist durch die Senkung eines vorher überhöhten Venendruckes. Zumindest für das kranke Herz erscheint es heute weitgehend gesichert, daß das *Starling*sche Gesetz seine Gültigkeit behalten hat.

In solchen Fällen muß vom Reflex: Lungenödem — Aderlaß abgegangen werden. Ein Aderlaß wird dann illusorisch, wenn aus der gestauten Vene kein Blut abfließt. Im Einzelfall kann die Entscheidung Aderlaß oder Infusionsbehandlung schwierig sein, die Indikationsstellung kann sich in Stunden ändern und erfordert die sorgfältigste Beobachtung des Gesamtkreislaufs. Im Zweifelsfall würden wir jedoch zunächst zum Versuch einer peripheren Tonisierung raten.

Neben diese rein hämodynamischen Maßnahmen sind heute Behandlungsmöglichkeiten getreten, denen man eine kausale Wirksamkeit zusprechen kann. Wir verdanken sie neueren Erkenntnissen der Pathophysiologie des chron. C. p. und vor allem seines Dekompensationsmechanismus, die an die Namen — um nur einige zu nennen — von *Rossier, Mc. Michael, Knipping, Boden, Harvey, Bühlmann* sowie *Cournand* mit ihren *Mitarbeitern* geknüpft sind.

Die folgende Übersicht (Tab. 4) soll die für unser therapeutisches Verständnis wichtigsten pathogenetischen Faktoren

Tab. 4: Die wichtigsten bei der Entstehung des chron. C.p. wirksamen Faktoren. Auf der rechten Seite die zur akuten Infektdekompensation führende Kausalitätskette. Umrandet diejenigen Faktoren, die einer therapeutischen Beeinflussung im Sinne einer kausalen Notfallstherapie zugänglich sind.



wiedergeben. Auf der linken Seite der Übersicht sind diejenigen aufgeführt, die mehr oder weniger irreparabel und therapeutisch wenig beeinflußbar den Zustand des chron. C. p. verursachen. Auf der rechten Seite ist eine Kausalitätskette aufgezeichnet, die in der Regel die Dekompensation des chron. C. p. einleitet und die durchaus therapeutisch beherrschbar ist. Dabei wurden diejenigen umrandet, die einem therapeutischen Zugriff zugängig sind. Diese Kausalitätskette beginnt mit dem endobronchialen Infekt, führt über den infektallergischen Mechanismus des Bronchospasmus, damit der Durchlüftungsstörung, zu einer plötzlichen Drucksteigerung im kleinen Kreislauf, wobei die Eröffnung arteriovenöser Anastomosen unter dem Hypoxämiereiz wohl eine verhängnisvolle, aber reversible Rolle spielt. Auf die Bedeutung dieser arteriovenösen Anastomosen, die *Hochrein* u. *Keller* bereits vor 27 Jahren beschrieben haben, wurde in letzter Zeit besonders wieder von *Hochrein* von klinischer, von *Giese* von anatomisch-pathologischer Seite hingewiesen.

Diese Vorstellungen gelten vor allem für das häufigste pulmonale Grundleiden, die chronische Emphysembronchitis, damit die vorwiegend asphyktisch bedingte Form des chron. C. p. Danach ergeben sich heute für die Therapie des dekompensierten C. p., insbesondere für seine Notfalltherapie, folgende kausal-therapeutischen Möglichkeiten:

1. **Die Bekämpfung des endobronchialen Infektes.** Dieser kann fast immer a priori vorausgesetzt werden und geht fast stets mit peribronchialen bronchopneumonischen Infiltrationen einher, deren Erkennung oft nicht ganz einfach ist. Physikalisch sind sie meist stumm, weil sie in der Regel interstitiell liegen und im übrigen die spastische Bronchitis akustisch alles übertönt. Röntgenologisch werden sie durch das Emphysem weggeleuchtet und auch die BSR läßt im Stich, weil sie beim dekompensierten C. p. gebremst ist. Die Diagnose des endobronchialen Infektes stützt sich vor allem auf die Änderung in der Sputumbeschaffenheit und die Leukozytose, die

sich als recht zuverlässig erweist. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach den jeweiligen örtlichen und gegebenenfalls endemischen Gegebenheiten des vorherrschenden Infektes. Die Sorge vor einer bakteriellen Resistenzsteigerung kann heute die Notwendigkeit der antibiotischen Therapie des dekompensierten C. p. nicht ignorieren, sie verpflichtet aber zur sorgfältigen Überprüfung der Erregerresistenz im Sputum. Da mit dem Einsatz des Mittels nicht bis auf das Ergebnis der individuellen Sputumuntersuchung gewartet werden kann, empfiehlt es sich, bei gehäuftem Zugang von dekompensierten C.-p.-Patienten — und das ist die Regel — zunächst die orts- und endemiewirksamen Mittel anzuwenden. Vor allem im Rahmen von Grippeerkrankungen müssen u. U. Breitbandantibiotika eingesetzt werden, sonst hatten wir mit Penicillin allein oft einen vollen antibiotischen Erfolg.

Im Wissen um die entscheidende kausalgenetische Bedeutung des endobronchialen Infektes empfahl *Hadorn* in letzter Zeit unter sorgfältiger Kontrolle der Erregerresistenz die „antibiotische Sanierung" des Emphysembronchitikers. Diese Behandlung, die zweifellos am konsequentesten der Bedeutung des endobronchialen Infektes Rechnung trägt, setzt jedoch — wovon wir uns überzeugen mußten — ein Einzelzimmermilieu voraus. In unserem Saalsystem hat sie sich nicht bewährt, da ständig neue eingeschleppte Superinfektionen vorkamen und die Behandlungsdauer sowie die Behandlungskosten erheblich ansteigen ließen, so daß wir uns darauf beschränkten, jeden Superinfekt durch eine erneute antibiotische Behandlung möglichst frühzeitig zu kupieren. Damit bewegen wir uns aber bereits auf einem Gebiet, das zur Behandlung des chronischen C. p. außerhalb der akuten Dekompensation überleitet.

2. Als eine weitere kausal wirksame Therapie in der akuten Notfallssituation des dekompensierten C. p. müssen alle Maßnahmen bezeichnet werden, die auf eine **Lösung des Bronchospasmus** gerichtet sind. Darunter fallen als am Beginn der Kausalitätskette stehend die bereits im Abschnitt 1 genannten Maßnahmen der Infektbekämpfung. Die akute Notfallssituation erfordert jedoch darüber hinaus pharmakodynamisch sofort wirkende Mittel. Ihrer Besprechung soll eine Warnung vorausgehen, die sich gegen die noch sehr verbreitete kritiklos angewandte reine Adrenalintherapie richtet. Das Hauptargument, das hierbei gegen Adrenalin spricht, ist die Tatsache, daß wir im Stadium der akuten Dekompensation keine den Druck im kleinen Kreislauf erhöhenden, sondern drucksenkende Mittel brauchen. Der zweite Grund, der gegen Adrenalin spricht, ist die Steigerung des O_2-Verbrauchs, der beim dekompensierten C. p. den an sich schon bestehenden O_2-Mangelzustand noch verstärkt. *Raab* bezeichnet Adrenalin geradezu als Sauerstoffräuber der Zelle. Ein dritter Gegengrund bestünde darin, daß beim chronischen Asthmatiker nicht selten ein Adrenalinabusus vorliegt, so daß sich eine Tachyphylaxie entwickelt haben kann. In diesen Fällen ist allenfalls noch mit unkontrolliert hohen Dosen eine Wirkung zu erzielen.

Rohrmoser hat unlängst auf die Gefahren der chronischen Adrenalintherapie in der Asthmabehandlung hingewiesen, Gefahren, die auch eine experimentelle Bestätigung gefunden haben (*Stief* u. *Tokey*).

Beim ausgeprägten Bronchospasmus kann heute nicht auf die Cortisontherapie verzichtet werden, die als Mittel der Wahl bei allen schweren Fällen angesehen werden muß. Zur Einleitung empfiehlt sich die intravenöse Gabe, z. B. von ein- bis dreimal Solu-Decortin-Merck zu 25 mg in Abständen von 3 bis 4 Stunden, selbstverständlich nur unter antibiotischem Schutz. Leichtere Fälle von Bronchospasmus sind jedoch auch durch intravenöse Gaben von Spasmolytizis, wie Papaverin beherrschbar. Sehr vorteilhaft erwiesen sich Kombinationspräparate mit vorwiegend spasmolytischer Wirkung wie Perphyllon. Auch von wasserlöslichen Theophyllinpräparaten haben wir bei langsamer intravenöser Injektion Gutes gesehen. Das wasserunlösliche Theophyllin-Äthylendiamin hat den Vorteil, daß sein Lösungsvermittler Äthylendiamin eine durchaus erwünschte gleichzeitige Wirksamkeit auf das Atemzentrum besitzt. Leider werden die von *Mc. Michael* und anderen vorgeschlagenen hohen intravenösen Dosen über 0,36 g oft schlecht vertragen. Die zur Drucksenkung im kleinen Kreislauf empfohlenen Rauwolfia-Alkaloide halten wir bei gleichzeitiger Neigung zum Bronchospasmus für nicht ganz ungefährlich.

3. Im Mittelpunkt der Pathogenese des Dekompensationsmechanismus stehen die **Hypoxämie** und die **Hyperkarbie.** Mit ihrer Beeinflußbarkeit entscheidet sich die Prognose. Es ist nicht übertrieben, wenn gesagt wird, daß die meisten Patienten mit einem dekompensierten C. p. nicht am dekompensierten C. p., sondern letztlich an einer Atemlähmung sterben. Die beginnende Atemzentrumsdepression ist die gefürchtetste Komplikation in der Behandlung des dekompensierten C. p. Mit dieser Erkenntnis tritt die sich hier anbietende **Sauerstoffbeatmung** mit in den Mittelpunkt der therapeutischen Maßnahmen. Das in den letzten Jahren errungene Wissen um ihre Gefährlichkeit hat sie gleichzeitig zum Gegenstand heftiger Diskussionen und Kontroversen gemacht. Bei der Beurteilung ihrer Wirkungsmöglichkeit muß davon ausgegangen werden, daß der Atemantrieb beim chronischen C. p. durch Hypoxämie und Hyperkarbie angelähmt ist. Er erfolgt nicht mehr durch den CO_2-Spiegel im Blut, sondern durch eine allmähliche Anpassung an den O_2-Mangel über die Chemorezeptoren im Glomus caroticum und in der Aorta. Klinisch kommt die Atemlähmung in einer Diskrepanz zwischen Zyanose und stark verminderter Atemfrequenz und -tiefe zum Ausdruck. Die flache oberflächliche Atmung kann dabei das pulmonale Grundleiden verdecken und auch einen Bronchospasmus in der Erkennung erschweren. Die unkontrollierte Gabe von Sauerstoff zerstört den Anpassungsmechanismus an die niedrige Sauerstoffschwelle und kann die Atmung völlig zum Erliegen bringen. Da sie in noch nicht zu weit fortgeschrittenen Fällen oft schlagartig die Zyanose bessert, führt sie oft zu verhängnisvollen prognostischen Fehlbeurteilungen, weil sie durch die weiter verminderte Atmung eine immer mehr zunehmende Azidose übersehen läßt.

Die Notwendigkeit der Sauerstoffbeatmung unter gleichzeitiger Vermeidung ihrer Gefahren, der Verhinderung der Atemlähmung, hat zu verschiedenen Überlegungen und therapeutisch erfolgversprechenden Versuchen geführt. So zur gleichzeitigen künstlichen Beatmung, u. a. in der Eisernen Lunge (*Baudraz* u. *Jaccottet, Händel* u. *Stark*). Wie *Rossier* hervorhebt, liegt die Hauptschwierigkeit der gleichzeitigen künstlichen Beatmung in ihrer Koordination mit der noch vorhandenen natürlichen. Es ist außerdem verständlich, daß ein solcher apparativer Aufwand sich nur auf Einzelfälle beschränken kann.

Wir haben nach einem Weg gesucht, der unter den Verhältnissen eines großen Allgemeinkrankenhauses gangbar ist, der vor allem die gleichzeitige Behandlung einer größeren Zahl von dekompensierten C.-p.-Patienten ermöglicht, die erfahrungsgemäß im Rahmen von umlaufenden endobronchialen und pulmonalen Infektionen saisonweise gehäuft zur Aufnahme kommen. Dabei müssen wir zwei Gruppen von Kranken unterscheiden:

a) Den noch nicht somnolenten und komatösen, auf stärkere Reize noch ansprechbaren Patienten. Bei diesem wird die Verabfolgung von Sauerstoff unter Anschreien und Auffordern zum tiefen Atmen, gegebenenfalls Abklatschen oder vorübergehender manueller künstlicher Beatmung so lange versucht, bis die klinischen Zeichen der beginnenden Atemlähmung behoben sind. Diese Maßnahmen erfordern neben der laufenden ärztlichen Überwachung auch eine besondere Ausbildung des Schwestern- und Pflegepersonals.

b) Bei somnolenten oder bereits komatösen Patienten haben wir seit 1958 systematisch bei uns die **gleichzeitige Anwendung von Analeptika** eingeführt, etwa in der Form, wie sie sich bei Schlafmittelvergiftungen bewährt hat. Wir begannen

zunächst mit Cardiazol und Lobelin und gingen später wegen dessen geringerer Krampfwirkung zu einem Präparat über, das dem Eukraton von Nordmark entspricht und in der DDR unter dem Namen Ahypnon im Handel ist, einem Piperidinpräparat mit ausgesprochen atemanaleptischer Wirkung. Die Wahl einer intramuskulären oder anfangs intravenösen Verabfolgung richtet sich nach dem Grade der bereits bestehenden Atemlähmung und der Tiefe der Bewußtseinsstörung. Wir begannen bei somnolenten und komatösen Patienten mit der intravenösen Injektion; wenn der Gesamtkreislauf eine Infusion erforderte, wurde das Mittel in der Infusionslösung verabfolgt oder im Dauertropf, 30 ml Ahypnon auf 300 ml physiologische Kochsalzlösung. Wenngleich wir über die geringe Krampfneigung der hypoxämisch und hyperkarbisch geschädigten Kranken überrascht waren, muß die Infusion unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen, um bei beginnender Krampfneigung die Injektion oder Infusion sofort zu unterbrechen. Nach der Besserung der Atemlähmung, die gleichzeitig in der Regel mit einer Aufhellung des Bewußtseins der Patienten einhergeht, wurde auf intramuskuläre Gaben übergegangen. In unserem bisher schwersten Falle gaben wir 90 ml Ahypnon i.v. und anschließend noch fünfmal 10 ml i.m. Unter Umständen muß die i.m.-Applikation aber über Tage fortgesetzt werden.

Tab. 5: Die Letalitätsverhältnisse des Jahrgangs 1957.

		Überlebt	†
Reines C. p.:	94	54 = 38,8%	40 = 28,8%
C. p. bei Hypertension im großen Kreislauf:	33	29 = 20,9%	4 = 2,9%
C. p. bei degen. oder entzdl. Herzleiden:	12	1 = 0,7%	11 = 7,9%
	139	84 = 60,4%	55 = 39,6%

In der Übersichtstabelle (Tab. 5) sollen zunächst am Jahrgang 1957 die Letalitätsverhältnisse vor Beginn der systematischen Analeptikabehandlung aufgezeigt werden. Trotz der relativ niedrigen Zahl ist die höhere Letalitätsrate der unter dem C. p. auch anderweitig vorgeschädigten Herzen statistisch stark gesichert. Ebenfalls statistisch stark gesichert ist das überraschende Ergebnis, daß Patienten mit gleichzeitig bestehendem Hochdruck im großen Kreislauf eine größere Überlebensdauer haben als solche mit reinem C. p.

Tab. 6: Die vergleichenden Letalitätszahlen nach Einführung der Behandlung mit Analeptika.

1958/59 C. p.-Behandlung mit Analeptika

		Überlebt	†
Gesamt:	180	114 = 63,3%	66 = 36,7%
Ohne A.:	120	69 = 57,5%	51 = 42,5%
Mit A.:	60	45 = 75,0%	15 = 25,0%

Die Übersicht (Tab. 6) vergleicht am Material der Jahre 1958/Anfang 1959 mit Analeptika behandelte Fälle mit solchen der bisherigen Routinebehandlung. Die Zahlen erscheinen insofern miteinander gut vergleichbar, als sie aus einem gemeinsamen Zeitraum stammen. Die Gesamtletalität am dekompensierten C. p. ist wesentlich abhängig von der Art der Infektdekompensation; so wissen wir vor allem, daß sich die Grippe mit ihren pulmonalen Begleitinfektionen verheerend auf die Sterblichkeit auswirken kann. Der letalitätssenkende Effekt der Analeptikabehandlung erscheint deshalb besonders überzeugend, als die mit Analeptika behandelten Patienten eine negative Auswahl darstellen. Dieses Behandlungsverfahren wurde nur bei Zuständen angewandt, die eine deutliche Atemlähmung erkennen ließen.

Ein kurzer Hinweis auf die Behandlung der zerebralen Begleiterscheinungen des dekompensierten C. p. soll die Ausführungen beschließen. Wir erwähnten bereits, daß sich unter der Analeptikabehandlung die zerebralen Symptome stuporöser bis komatöser Art gleichlaufend mit der Besserung der Atemfunktion recht gut beeinflussen ließen. Es ist selbstverständlich, daß der geschilderten komplexen Kreislaufbehandlung bei der Beeinflussung der zerebralen Komplikationen ebenfalls eine wichtige Rolle zukommt. Von *Julich* wurde unlängst darauf hingewiesen, daß beim chron. C. p. bei gesteigerter Hirndurchblutung eine Liquordruckerhöhung mit Neigung zum Hirnödem besteht. Beim dekompensierten C. p. dagegen nimmt die Hirndurchblutung ab, der hirnschädigende Mechanismus durch die verstärkte Hyperkarbie aber noch zu.

Eine im Rahmen der Dekompensation auftretende zerebrale Schädigung kann sich klinisch jedoch auch in psychischen Erregungszuständen äußern, Zuständen, die verhängnisvollerweise prognostisch oft verkannt werden. Die Sedierung dieser Zustände stellt auch heute noch ein therapeutisches Problem dar. Auf die Kontraindikationen von Morphinen sei in diesem Zusammenhang nochmals ausdrücklich hingewiesen. Wir haben selbst nach der Gabe von 0,2 Luminal, das im allgemeinen als harmlos und durchaus indiziert angesehen wird, in einem Falle eine schwere Atemlähmung gesehen. Es zeigte sich nun, daß auch in diesen Exzitationsstadien paradoxerweise durch die Analeptikabehandlung eine Beruhigung der Patienten mit der Besserung der Atemfunktion gesehen wurde.

Wie auch unsere Letalitätsziffern zeigen, hat das dekompensierte C. p. seine Schrecken noch nicht verloren. Seine Behandlung erfordert eine komplexe Betrachtungsweise seiner Pathogenese und eine individuelle Abwägung der therapeutisch einzusetzenden Mittel. Damit gelingt es aber, auch scheinbar verloren geglaubte Patienten noch zu retten, wenn wir uns auch bewußt sein müssen, daß bestehende anatomisch fixierte Veränderungen des kleinen Kreislaufs jeder therapeutischen Bestrebung auf die Dauer eine Grenze setzen. Auf eine möglichst frühzeitige Krankenhauseinweisung ist besonderer Wert zu legen, die allerdings die Kenntnis des klinischen Bildes des dekompensierten C. p. und die Warnsymptome vor allem einer beginnenden Atemlähmung auch in der Praxis voraussetzt. Dem Zeitfaktor beim Versuch einer Rekompensation kommt entscheidende Bedeutung zu. Zur Kenntnis des klinischen Bildes weisen wir u. a. auf die Arbeiten von *Hochrein* u. *Spang* hin. Dem praktischen Arzt empfehlen wir, im Zustand der drohenden oder beginnenden Atemlähmung nach unseren günstigen Erfahrungen die i.m. Anwendung von Analeptika (Cardiazol, Lobelin, Eukraton) schon vor der Krankenhauseinweisung zu beginnen. Wir sind überzeugt, daß damit diesen Patienten mehr geholfen wird als mit einer alleinigen Glykosidbehandlung. Auf keinen Fall erscheint heute a priori eine Resignation mehr gerechtfertigt, die Therapie des dekompensierten C. p. gehört im Gegenteil mit zu den reizvollsten und dankbarsten therapeutischen Aufgaben. Sie erfordert neben dem vollen ärztlichen Einsatz auch ein sorgfältig ausgebildetes Krankenpersonal, damit eine laufende weitere Beobachtung der Kranken auch nach der Beherrschung der ersten Notfallssituation gesichert ist. Ein unerkannt verlaufender neuer endobronchialer Infekt kann schnell das Ende bringen.

Wie eingangs betont, beschränken sich diese Ausführungen auf die Notfallsmaßnahmen der akuten Dekompensation. Die Dauerbehandlung des chron. C. p. stellt uns vor ähnlich schwere therapeutische Aufgaben. Geduld und auch ein gewisser Optimismus müssen dabei auch auf den Kranken übertragen werden, der verständlicherweise durch immer wiederkehrende Dekompensationen viel von seinem Lebensmut und seiner Hoffnung eingebüßt hat.

Schrifttum: Baldwin, E., Cournand, A. u. Richards, D. W.: Medicine (Baltimore), 27 (1948), S. 243; 28 (1949), S. 1; 28 (1949), S. 201. — Baudraz, B. u. Jaccottet, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 93. — Borden, C. W., Ebert, R. V., Wilson, R. H. u. Wells, H. S.: England J. Med., 242 (1950), S. 529. — Bühlmann, A., Maier, C., Hegglin, M., Kälin, R. u. Schaub, F.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 1199. — Cournand, A.: Circulation (New York), 2 (1950), S. 641. — Dütsch, L.: Ther. Gegenw., 97 (1958), S. 173. — Giese, W.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956),

S. 12. — Hadorn, W.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 1 u. S. 32. — Händel, F. u. Stark, W.: Med. Klin., 49 (1954), S. 226. — Harvey, R. M. u. Ferrer, M. I.: Dis. Chest., 25 (1954), S. 247. — Hochrein, M.: Med. Klin., 47 (1952), S. 1551. — Hochrein, M., Betzien, G. u. Schleicher, I.: Med. Klin., 49 (1954), S. 1064. — Hochrein, M. u. Keller, Ch. J.: Arch. exp. Path. u. Pharmak., 164 (1932), S. 529. — Hochrein, M. u. Schleicher, I.: Med. Klin., 48 (1953), S. 765. — Julich, H.: Ärztl. Wschr., 14 (1959), S. 5. — Knipping, H. W., Ludes, H., Valentin, H. u. Venrath, H.: Med. Klin., 48 (1953), S. 162. — Lange, F.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 1109; 81 (1956), S. 8. — McMichael, J.: Pharmakologie des Herzversagens. Darmstadt: Steinkopff (1953). — Raab, W.: Arch. Kreisl.-Forsch., 15 (1949), S. 39; Münch. med. Wschr., 95 (1953), S. 813. — Rohrmoser, H. G.: Med. Klin., 51 (1956), S. 1869. — Rossier, P. H., Bühlmann, A. u. Wiesinger, K.: Physiologie u. Pathophysiologie der Atmung. Berlin/Göttingen/Heidelberg. Springer (1956). — Rossier, P. H., Bühlmann, A. u. Luchsinger, P.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 25. — Scott, R. W. u. Garvin, C. F.: Amer. Heart J., 22 (1941), S. 56. — Spang, K.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 9. — Stief, A. u. Tokay, L.: Arch. Psychiat., 96 (1932), S. 643.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Werner H a a s , Zweibrücken/Pfalz, Wackenstr. 3.

DK 616.123 - 008.46 - 02 : 616.24

Aus der Chirurgischen Abteilung des St.-Franziskus-Hospitals Köln-Ehrenfeld (Chefarzt: Dr. med. *H. Holthoff*)

Über gutartige Tumoren des Magen-Darm-Traktes

von FRANZ JOSEF NUSS

Zusammenfassung: Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich an Hand des jüngsten Schrifttums mit den gutartigen Geschwülsten des Magen-Darm-Traktes. Auf Grund einer eigenen Beobachtung werden die pathologische Anatomie, die Klinik und die Diagnose sowie die Therapie der Magenwandmyome besprochen. Wegen der möglichen Bösartigkeit wird der Magenresektion der Vorrang gegeben. — Bei einer weiteren eigenen Beobachtung handelt es sich um ein Neurofibrom des Mesenteriums, das zum Ileus geführt hatte. Auch hier werden pathologische Anatomie, die Klinik, die Diagnose und die Therapie besprochen. Die operative Behandlung ist bei Mesenterialtumoren stets angezeigt. Bei nicht geklärter Diagnose sollte man einer Probe-Laparotomie nicht ausweichen.

Summary: With reference to recent publications this study deals with benign tumours of the gastro-intestinal tract. On the basis of own observations pathological anatomy, clinical picture, diagnosis and therapy of myoma of the gastric wall are described. Because of potential malignancy gastrectomy is given preference. The authors further observed a neurofibroma of the mesenterium which led to ileus. Its pathological anatomy, clinical picture, diagnosis, and therapy are discussed. Operative therapy is always indicated in cases of mesenterial tumours. Exploratory laparotomy should be resorted to, when the diagnosis is not clarified.

Résumé: La présente étude examine les tumeurs bénignes du canal gastro-intestinal en tenant compte des publications les plus récentes. En partant d'un cas observé personnellement, l'auteur de cet article commente l'anatomie pathologique; les aspects cliniques et diagnostiques ainsi que la thérapeutique du myome de la paroi stomacale. Comme on ne peut exclure complètement l'éventualité d'une tumeur maligne, on recourt de préférence à une résection de l'estomac.

Dans un autre cas observé personnellement, il s'agit d'un nervofibrome du mésentère qui avait provoqué une obstruction intestinale. Ici aussi, l'anatomie pathologique, les aspects cliniques et diagnostiques ainsi que la thérapeutique font l'objet d'une discussion. Le traitement opératoire est toujours indiqué dans les cas de tumeurs mésentériques. Au cas où le diagnostic n'aurait pas été concluant, on ne devrait pas reculer devant une laparotomie pour savoir exactement de quoi il s'agit.

Gemessen an der unübersehbaren Zahl bösartiger Neubildungen muß man **die gutartigen Geschwülste des Magen-Darm-Traktes** als geradezu selten bezeichnen. Dem Pathologen begegnen sie eher als Nebenbefunde im Sektionsgut denn dem Kliniker. Beim Kranken werden sie oft nur zufällig entdeckt, alleine durch die Tatsache, daß sie lediglich bei entsprechendem Wachstum oder Zerfall schwerwiegende Krankheitsbilder hervorrufen oder zum Verdacht auf eine bösartige Neubildung Anlaß geben. Nach *White* u. *Judd* machen die gutartigen Geschwülste des Magens, von denen *Lockwood* bis zum Jahre 1932 1000 zusammenstellen konnte, 0,5% aller Magentumoren aus. Im Operationsgut von 12 Jahren fanden *Matsumoto* u. *Oota* 3,3% nichtkarzinomatöse Tumoren, darunter 8 Leiomyome. Neurogene Geschwülste, über die sonst in der Literatur berichtet wird, fehlen in diesem Material vollständig. Neben den Myomen und den adenomatösen Polypen, die als gutartig angesehen werden, sind am Magen-Darm-Trakt Lipome, Fibrome, Angiome, Endotheliome, Myxome, Granuloblastome, Adenome, Neurinome und Neurome beschrieben worden.

In ähnlicher Weise sind auch die gutartigen Geschwulstbildungen im Mesenterium als selten zu bezeichnen. Nach *Gross* u. *Weyer* wurden bis 1950 ca. 700 Mesenterialtumoren beschrieben. Hier sind die Chylus- und Dermoidzysten zu nennen, ferner teratoide Tumoren, kavernöse Lymphangiome, Lipome, Myome und Fibrome. Diese Geschwülste können im Mesenterium selbst entstehen, aber auch retroperitonealer oder intestinaler Herkunft sein.

I.

Die **Myome des Magens** zählen zu den gutartigen Geschwülsten. Nach *Vilatta* konnten bis zum Jahre 1929 300 Beobachtungen aus dem Schrifttum zusammengetragen werden.

Matsumoto u. Mitarb. fanden in 0,53% der operierten Mägen Leiomyome. Nach *Keusenhoff* fanden sich unter 176 operierten gutartigen Magentumoren der Mayo-Klinik 44 Myome, Fibromyome, Adenomyome und Myxofibrome. *Petri* berichtet über ein Myom unter 129 Magenresektionen. Bei 6575 röntgenologischen Magenuntersuchungen war einmal ein „Polyp" beobachtet worden, der sich als Magenmyom erwies.

Von den echten Myomen des Magens sind die sogenannten **divertikulären Myome** *(Christeller)* streng zu unterscheiden. Das ist bei der Beurteilung von Zahlen über die Häufigkeit der Leiomyome, die unter den gutartigen Tumoren des Magen-Darm-Traktes mit an der Spitze stehen, zu beachten.

Durch die Untersuchungen von *Feyrter* wissen wir, daß diese divertikulären Gebilde neurogenen und nicht myogenen Ursprunges sind. *Feyrter* fand im Sektionsgut bei 80% aller Fälle über dem 35. Lebensjahr derartige „divertikulären Myome", bei denen er den Zusammenhang mit dem Plexus Auerbachii nachweisen konnte. Das Gewebe weist die sogenannte „Rhodiochromie" auf; sein Muttergewebe ist in den Endformationen des vegetativen Nervensystems zu suchen, dem Terminal-Retikulum *Stöhrs.* — Wegen dieser Herkunft werden die Geschwülste „Neurome" genannt. Die divertikuläre Umwandlung erfolgt sekundär. *Piringer-Kuchinka* und *Ochmann* bestätigen die Beobachtungen *Feyrters. Hackensellmer* spricht in diesem Zusammenhang von „Schwannomen".

Echte Leiomyome des Magens und des Darmes sind in jüngster Zeit von *Abrams, Antonie, Brunck, Childs u. Mitarb., Cole u. Mitarb., Davodovic, Jaki, Kirshem u. Mitarb., Kny, Manzocchi, Oberhell-*

mann u. Mitarb., Petri, Rodriguez u. Mitarb., Ross u. Mitarb., Sallenbier u. M., Sieber, Scherer, Vieira, Walder, Weigel, Weyer u. a. beschrieben worden. Es handelte sich dabei durchweg um langsam wachsende Neubildungen.

Je nach der Lokalisation kann man „innere" und „äußere" Myome unterscheiden, wobei erstere sich unter der Schleimhaut zum Lumen hin vorschieben und letztere mehr subserös liegen. Sie können breitbasig, aber mehr gestielt mit der Magenwand verbunden sein. Histologisch zeigen sie das typische Bild einer Geschwulst aus glatter Muskulatur. Bei weiteren Gewebsbeimengungen werden sie als Fibromyome oder auch als Adenomyome angesehn. Die Leiomyome des Magens können nicht unbedingt als gutartige Neubildungen angesprochen werden. Der Übergang zu den im Schrifttum zu findenden Leiomyosarkomen ist fließend *(Antonie, Cole u. Mitarb., Davodovic, Pusinelli).*

Die klinischen Symptome eines Magenmyoms sind weithin abhängig von Sitz und Größe der Geschwulst. Bei kleineren Tumoren können Krankheitszeichen völlig fehlen. Druck-, Völlegefühl oder Erbrechen werden genannt. In das Lumen des Magens vorwachsende gestielte, pylorusnahe Myome können einen Pylorusverschluß verursachen *(Krafft, Eliason u. Mitarb., Hake, Weber, Cohen, Löwenstein). Appetitlosigkeit* kann zu Gewichtsabnahme, ja bis zur Kachexie führen. Die Atrophie der Schleimhaut über der Geschwulst, die bis zur Ulzeration *(Scherer)* gehen kann, bringt das schwere Bild der Magenblutung *(Antonie, Baumel u. Mitarb., Beyer, Childs u. Mitarb., Cole u. Mitarb., Feist, Kirshem u. Mitarb., Petri, Roberts, Rodriguez u. Mitarb.).* Auf die verschiedenen Erklärungsversuche für die Entstehung der „Atrophie" *(Linsmayer, Schulze, Ungar* u. a.) soll hier nicht näher eingegangen werden. Blutungen können auch nach Stieldrehungen eines Magenmyoms entstehen *(Tyovity).* Letztere wiederum ist mit hochgradigen Schmerzen verbunden. Es entsteht das Bild des „akuten Abdomens", das zur Probelaparotomie meist unter dem Verdacht einer Perforation veranlaßt (vgl. *Walder). Kny* beschrieb eine Magenwandperforation auf der Grundlage eines Myoms. Unabhängig vom Myom können gleichzeitig andere Magenwandveränderungen bestehen, wie Gastritis, Ulzera, Ulkusnarben oder Stenosen. Die Diagnose ist bei der sehr schwankenden Symptomatik schwierig. Die Reliefdarstellung im Röntgenbild gibt wichtige Anhaltspunkte, obgleich Aussagen über die Art des Tumors nicht gemacht werden können *(Beyer, Roberts, Rodriguez u. Mitarb.).* Manchmal werden die Reliefveränderungen als Polypen angesehen *(Petri).* Auch mit Hilfe der Gastroskopie sind Myome diagnostiziert worden *(Beyer).* Nach *Weigel* enttäuschen beide Methoden. — Als Therapie ist die Operation angezeigt, wobei wegen der möglichen bösartigen Entwicklung der Myome der Resektion der Vorzug gegeben wird.

Eigene Beobachtung:

R. H., Aufg. 9. 10. 1956. — 61 Jahre alter Mann. Seit 30 Jahren „Magenbeschwerden" in wechselnder Stärke. Konservative, ambulante Behandlung. Vor 17 Jahren eine Diätkur im Krankenhaus, nachdem ein Ulcus ventriculi röntgenologisch gesichert wurde. Zwischenzeitlich mehrfach wegen „Herz und Kreislauf" in hausärztlicher Behandlung. In den letzten Monaten zunehmende Magenbeschwerden. Es wurde farbloser, bisweilen aber gallig gefärbter Schleim erbrochen. Röntgenologische Untersuchung des Magens am 2. 10. 1956: Am Magen findet sich ein kleines Ulcus ventriculi an der kleinen Kurvatur etwas oberhalb des Magenwinkels. Im Antrum sieht man einen gut kirschgroßen Polypen. Duodenum o. B. Das Ulkus ist zwar klein. Da aber bei Polypen in einem hohen Prozentsatz mit einer bösartigen Umwandlung zu rechnen ist, wäre zu überlegen, ob man nicht eine Magenresektion vorschlagen soll*). — Aufnahmebefund: Leicht herabgesetzter Allgemeinzustand. Haut und sichtbare Schleimhäute mäßig durchblutet. Erweiterter Brustkorb. Herz: Leichte Linksverbreiterung. Töne rein. Aktion regelmäßig. — Lunge: Untere Lungengrenzen wenig verschieblich. Besonders über den Unterlappen beiderseits leichtes Giemen und Pfeifen. — RR 165/110. — EKG: Mittelgradige koronare Insuffizienz. — Blut: BKS 3/9 mm — Blutbild Hgb 85%; Ery 4,2 Mill.; Leuko 8600; Segm 66%; Lymph 34%.

*) Für die freundliche Überlassung des Befundes sei Herrn Dr. med. H. Mödder, Chefarzt der Strahlenabteilung des St.-Franziskus-Hospitals, Köln-Ehrenfeld, vielmals gedankt.

Operation am 16. 10. 1956: Obere mediane Laparotomie. An der Magenvorderwand an der kleinen Kurvatur leicht oberhalb des Angulus eine narbige Einziehung. Im Antrum, bei leicht vorgebuckelter Serosa, ist ein kirschgroßer Knoten zu tasten. Es wird eine Magenresektion nach B. II mit antekolischer G. E. vorgenommen. Im Resektionspräparat an der Vorderwand nahe der kleinen Kurvatur am Angulus in der Schleimhaut kleine sternförmig eingezogene Narbe. Am Antrum kirschgroßer Knoten, der die glatte Serosa abhebt und dessen Verwölbung zum Lumen hin mit unauffälliger, regelrechter Schleimhaut bedeckt ist. Keine Ulzeration der Schleimhaut; keine Einziehung im Sinne einer Divertikelbildung.

Der Heilverlauf wurde vorübergehend durch subazide Brechdurchfälle erschwert. Die röntgenologische Kontrolle am 22. 11. 1956 ergab einen gut funktionierenden B. II-Magen; keine Sturzentleerung. — Die Anfrage beim Hausarzt ergab, daß es dem Patienten gut geht.

Die histologische Untersuchung des Resektionspräparates brachte folgenden Befund: Resektionspräparat eines Magens mit normaler Schleimhaut. Am Präparat ein kleines subseröses Myom, das an die Muskularis angrenzt, und das aus regelrechter, glatter Muskulatur besteht*).

Auswertung:

Das von uns beobachtete Magenmyom ist insofern bemerkenswert, als bei dem Patienten eine langjährige Ulkusanamnese bei vorliegendem, röntgenologisch gesichertem Ulcus ventriculi bestand. Das Magenwandmyom war klinisch stumm geblieben, bis es anläßlich einer MDP erkannt wurde. Wie bei *Petri* wurde es zunächst als Polyp angesprochen. Bei dem kleinen Tumor war es noch zu keiner Blutung auf Grund einer Schleimhautschädigung gekommen, wie sie mehrfach im Schrifttum geschildert wird. Histologisch handelte es sich um ein echtes Myom, das subserös lag und an die Muskularis angrenzte. Eine Eindellung der Oberfläche im Sinne einer Divertikelbildung konnte nicht festgestellt werden. Die kleine Geschwulst wurde somit makroskopisch und feingeweblich gegen die divertikulären Neurome abgegrenzt.

II.

Gutartige Mesenterialtumoren sind nicht gerade häufig. Fibrome wurden mehrfach beschrieben *(Arricon, Coenen, Baher, Galv, Rabiner, Rieck).* Mitteilungen von Neurofibromen des Dünndarmes finden sich hin und wieder im Schrifttum *(Olson u. Mitarb.). Hünemann* berichtete über ein 3750 g schweres Mytofibrom im Dünndarmmesenterium. *Thomas* fand ein großes Neurofibrom im großen Netz. Über gutartige Tumoren im Mesenterium, Mesokolon und im Netz berichtet *Majnarich.* Bei den nichtepithelialen Geschwülsten des Mesenteriums ist es manchmal schwer abzugrenzen, ob sie primär im Gekröse entstanden oder als Dünndarmtumoren eingewachsen sind. Die sogenannten Neurofibrome sind nicht als echte Nervengeschwülste aufzufassen. Man vermutet eine kongenitale Anlage. Vorwiegend nehmen sie ihren Ausgang vom Peri- und Endoneurium sowie von den Schwannschen Scheidenzellen. Auch die sympathischen Nervenstämme können sie befallen. Die Neurofibrome des Dünndarmes und des Mesenteriums sind als Geschwülste des Sympathikus anzusehen, wobei zu bedenken ist, daß im Mesenterium auch zerebrospinale Nerven zum Dünndarm führen und in den Plexus myentericus (Auerbachii) eintreten.

Solange keine Verdrängungserscheinungen bestehen — also meist bei kleinen Geschwülsten — ist die Symptomatik stumm. Doch können diese Tumoren auch einen Darmverschluß hervorrufen. Oft bringt erst die Laparotomie eine Klärung der Diagnose. Differentialdiagnostisch ist an Ovarialzysten, Pankreas- oder Milzzysten und Nierentumoren zu denken. Auch Dermoidzysten des Mesenteriums machen ein gleiches Bild. Beim Vorliegen eines palpablen Tumors ist stets die Laparotomie angezeigt. Die Geschwulst ist jeweils zu exstirpieren,

*) Herrn Prof. Dr. Guillery, Direktor des Pathologischen Instituts Köln-Merheim, sei für die freundliche Überlassung der Befunde vielmals gedankt.

wobei sich die Technik nach der vorgefundenen Situation zu richten hat.

Eigene Beobachtung:

T. G., Aufg. 28. 11. 1957. 53 Jahre alter Mann. Vor zwei Jahren Herzinfarkt. Sonst immer gesund gewesen. Vor zwei Tagen beim Abendessen plötzliche heftige Leibschmerzen. Heute mehrfach erbrochen bei zunehmenden Schmerzen, die krampfartig auftreten. Seit 12 Stunden sind keine Blähungen mehr abgegangen. — Aufnahmebefund: Mäßiger Allgemeinzustand. Lippen etwas zyanotisch; die Zunge ist trocken. Brustkorb etwas flach, seitengleich beatmet. Herz: Töne reich, Aktion regelrecht, Herzkonturen nicht verformt. Puls 100/min. — Lungen: Überall voller Klopfschall; reines Vesikuläratmen. — Abdomen: In der linken Lende ein kleines subkutanes Lipom. Die Bauchdecken sind deutlich vorgewölbt. Der gesamte Mittelbauch, aber auch der Unterbauch sind berührungsempfindlich. An einer Stelle des re. Unterbauches hört man mäßige Peristaltik. — Urin: Indikan pos., sonst kein krankhafter Befund. Blutbild: Hgb 100%; Ery 5,3 Mill.; Leuko. 15 800. — Segm. 74%; Lympho. 22%; Stab. 4%. — RR 140/100. — Röntg. Abdomen: Keine Spiegel.

Die Behandlung blieb zunächst konservativ. Im Verlaufe der nächsten 4—5 Stunden kam es zu einer Verstärkung des Meteorismus und zu einer Verstärkung der Abwehrspannung im Mittelbauch. Die erneute Röntgen-Übersichtsaufnahme des Abdomens zeigte deutliche Spiegelbildungen in den Dünndarmschlingen.

Am 29. 11. 1957 Operation in relaxierender Intubationsnarkose. Linksseitiger Pararektalschnitt. In der Bauchhöhle findet sich ein Dünndarmkonvolut mit einem zerfallenen Tumor im Dünndarmmesenterium, der an einer Stelle teilweise in den Dünndarm, teilweise in die Bauchhöhle perforiert ist. Der Tumor ist weithin eingeschmolzen. Nach Lösung und Vorlagerung der entzündlich verklebten Dünndarmschlingen Resektion des Mesenterialtumors unter Mitnahme des anliegenden Dünndarmabschnittes, der etwa 30—50 cm beträgt. Das Dünndarmlumen ist weithin verlegt. Wiedervereinigung des Dünndarmes durch Seit-zu-Seit-Anastomose. Verschluß des Mesenterialschlitzes. Das Operationsgebiet wird drainiert. Wundschluß.

Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab folgenden Befund: Resektionspräparat vom Dünndarm mit einem fast eigroßen, ziemlich derben Geschwulstknoten, der teils im Mesenterium liegt und teils mit den äußeren Darmwandschichten verwachsen ist. Ein weiterer etwas kleinerer Geschwulstknoten liegt unmittelbar benachbart im Mesenterium und hat keinen Zusammenhang mit der Darmwand. Bei beiden Geschwulstknoten handelt es sich um gutartige Neurofibrome. Die kleinere Geschwulst zeigt überall faseriges Gewebe in charakteristischer Anordnung. Der größere Geschwulstknoten hat stellenweise ödematöses Gewebe mit kleinen Blutungen und spärlichen Entzündungsinfiltraten im perivaskulären Gewebe.*)

Der Heilverlauf war, abgesehen von einer leichten postoperativen Bronchitis und einer sekundären Wundheilung, günstig. Am 23. 12. 1957 wurde der Patient bei gutem Allgemeinbefinden entlassen.

Auswertung:

Während Angaben über Neurofibrome des Dünndarmes und auch des Magens in der neueren Literatur häufiger zu finden sind, fehlen solche über Neurofibrome des Mesenteriums. Im Omentum majus ist ein solches von *Thomas* beschrieben worden. Bei unserer Beobachtung hat ein Neurofibrom des Mesenteriums nach Einschmelzung und Einbruch in den Dünndarm zu einer entzündlichen Verklebung von Dünndarmschlingen geführt. Es kam zu einem kompletten Darmverschluß mit den typischen Krankheitszeichen. Durch Resektion des befallenen Mesenterialabschnittes mit der verlegten Dünndarmschlinge gelang es, den bedrohlichen Zustand zu beheben. Die Darmpassage wurde durch Seit-zu-Seit-Anastomose wiederhergestellt. Bei dem vorliegenden Befund kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob der Tumor vom Dünndarm in das Mesenterium vorgewachsen ist oder umgekehrt. Da seine Hauptmasse jedoch im Gekröse lag bei Vorhandensein eines kleineren Knotens, der keinen Zusammenhang mit der Darmwand hatte, darf man annehmen, daß es sich um ein Neurofibrom des Gekröses gehandelt hat.

Schrifttum: Abrams, H. L.: Amer. J. Röntgenol., 72 (1954), S. 1023—1035. — Antonie, T.: Aust. N. Z. J. Surg., 22 (1953), S. 286—296. — Arrigon, G.: Arch. ital. Urol., 24 (1950), S. 281—287. — Baumel, J., Joyeux, R., Fassio, E. et Bonnet, H.: Sem. Hôp. (1955), S. 2771—2774. — Bacher, K. R.: Zbl. Chir., 79 (1954), S. 1436—1445. — Beyer, W.: Med. Mschr., 4 (1950), S. 616—618. — Brunck, J.: Zbl. Path., 86, S. 341 bis 351. — Childs, P. a. Forbes, H.: Med. Press, 5959 (1953), S. 112—115. — Christeller, E.: Zbl. Path. (1922), S. 33. — Christeller, E.: I. Henke-Lubarsch IV, 3 (1929). — Coenen, H.: Münch. med. Wschr. (1923), S. 829. — Coenen, H.: Dtsch. Z. Chir. (1927), S. 203/204. — Coenen, H. i. Kirschner, M. u. Nordmann, O. II. (1940), S. 1—164. Cole, J. W. a. Barry, F. M.: Amer. J. Surg., 79 (1950), S. 524—531. — Davodovic, S.: Srpski Archiv. celok., 82 (1954), S. 195—201. — Eliason a. Wright: Surg. Gynec. Obstet., 41 (1925), S. 461. — Feist, G. H.: Zbl. Chir., 75 (1950), S. 1701—1705. — Feyrter, F.: Arch. klin. Chir., 274 (1953), S. 320—325. — Galv, G. W.: Chirugia 1 (1949), S. 72. — Gross, G. W. u. Weyer, A. G.: Arch. klin. Chir., 278 (1954), S. 425—433. — Guleke, N., Nieden, H. u. Smidt in Kirschner, M. u. Nordmann, O.: VI (1941), S. 209—474. — Hackensellmer, H. A.: Acta neuroveg. (Wien), 4 (1950), S. 1 bis 8. — Hake: Bruns' Beitr. klin. Chir. (1912), S. 78. — Hünermann, M.: Zbl. Chir., 75 (1950), S. 685—689. — Jaki, J.: Zbl. Chir., 77 (1952), S. 1181—1184. — Keusenhoff, W.: Zbl. Chir., 80 (1955), S. 194—197. — Kirshem, M. M., Weinberg, B. J. a. Cohen, A.: Gastroenterology, 9 (1947), S. 466—471. — Krafft zit. n. Scherer. — Kny, W.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 177 (1948), S. 265—272. — Linsmayer: Zit. n. Scherer. — Löwenstein zit. n. Scherer. — Majnarich, G.: J. Internat. Coll. Surg., 24 (1955), S. 403—428. — Manzocchi, L.: Chirurgia (Milano), 4 (1949), S. 349—360. — Matsumoto, S. a. Oota, K.: Gann (Tokio), 47 (1952), S. 143—152. — Oberhelmann, H. A., Condem, B. a. Guzauska, A. C.: Surg. Clin. N. Amer. (1952), S. 111—122. — Ochmann, A.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 186 (1953), S. 172—189. — Olson, J. J., Docherty, M. B. a. Gray, H. K.: Amer. Surg., 134 (1950), S. 195—205. — Petri, W.: Zbl. Chir., 77 (1952), S. 1687—1689. — Piringer-Kuxchinka zit. n. Ochmann. — Pusinelli, W.: Zbl. Chir., 80 (1955), S. 249—259. — Rabiner, P. S.: Klin. Med. (Russisch), 31 (1953), S. 54—55. — Rieck, G.: Zbl. Gynäk., 69 (1947), S. 1232—1244. — Roberts, R. I.: Brit. J. Radiol., 26 (1953), S. 3—12. — Rodriguez, A., Maldonado-Allende, I., y Barletta, F.: Pren. med. argent. (1951), S. 1733—1739. — Rosso, C. e Abbo, I.: Patologica, 45 (1953), S. 285—302. — Sallenbier, Y., Lemaitre, G., Lengent, C. et Benoit, M.: Arch. d. Mal. Appar. dig., 43 (1945), S. 857—861. — Sieber, W.: S. Afr. méd. J. (1952), S. 25—28. — Scherer, F.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 182 (1951), S. 64—72. — Schulze zit. n. Scherer. — Thomas, H. O. a. Jelliffe, D. B.: Brit. J. Surg., 40 (1953), S. 473—477. — Tyovity zit. n. Scherer. — Ungar. zit. n. Scherer. — Vieira, J. Th.: Rev. bras. Med., 10 (1953), S. 559—561. — Vilatta zit. n. Guleke. — Walder, A.: Zbl. Chir., 75 (1950), S. 1705—1707. — Weber zit. n. Scherer. — Weigel, W.: Zbl. Chir., 76 (1951), S. 305—314. — White a. Judd zit. n. Guleke. — Weyer, A. G.: Med. Mschr., 8 (1954), S. 662.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. F. J. Nüß, Köln-Ehrenfeld, St.-Franziskus-Hospital, Chir. Abt.

DK 616.3 - 006.03

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg/Lahn (Direktor: Professor Dr. med. *R. Siegert*) und der Dermatologischen Klinik der Universität Marburg/Lahn (Direktor: Professor Dr. med. *K. W. Kalkoff*)

Klinische und virologische Studie über das akute epidemische Exanthem (sogen. Bläschenkrankheit) *) **)

2. Mitteilung: Identifizierung der zytopathogenen Agentien und serologisches Verhalten der Patienten

von G. ENDERS-RUCKLE, R. SIEGERT und H.-J. HEITE

Zusammenfassung: Von den bei 14 Bläschenkranken nachgewiesenen 13 zytopathogenen Agentien wurden 7 näher typisiert. Sie gehören 3 verschiedenen Gruppen an, die auf Grund ihres zytologischen Verhaltens und ihrer serologischen Eigenschaften mit den Typen 5, 10 und 12 der ECHOviren übereinstimmen. Bei etwa der Hälfte der Patienten konnten geringfügige Titeranstiege neutralisierender Antikörper gegenüber den homologen, nicht aber heterologen Stämmen festgestellt werden. Abschließend wird die mutmaßliche ätiologische Bedeutung der isolierten Agentien diskutiert.

Summary: Of 13 cytopathogenic agents, identified in 14 patients suffering from vesicular exanthema (fifth disease) 7 are characterized in detail. They belong to 3 different groups which on the strength of their cytological behaviour and their serological properties agree with the types 5, 10, and 12 of the ECHO-viruses. Slightly increased titres of neutralizing antibodies against the homologous, but not the heterologous strains, could be demonstrated in approximately half of the patients. Finally, the presumptive aetiological significance of the isolated agents is discussed.

Résumé: Sur les 13 agents cyto-pathogènes dont la présence a été constatée chez 14 malades atteints d'exanthème, 7 ont été plus précisément identifiés. Ils appartiennent à 3 groupes différents qui, en raison de leur comportement cytologique et de leurs propriétés sérologiques, correspondent aux types 5, 10 et 12 des virus « Echo ». Chez la moitié des malades environ, on a pu constater de très petites augmentations de titre des anticorps neutralisateurs par rapport aux familles homologues et non hétérologues. Pour finir, l'importance étiologique probable des agents isolés fait l'objet d'une discussion.

In der vorausgegangenen Mitteilung waren die Krankheitsfälle mit den zugehörigen Isolierungsversuchen besprochen worden. Die Identifizierung der in Rachenspülwässern und Stuhlproben nachgewiesenen 12 Virusstämme, zu denen nach Abschluß der ersten Veröffentlichung noch ein weiteres zytopathogenes Agens isoliert werden konnte, machte umfangreiche Untersuchungen notwendig, da nicht nur alle Virusarten, welche als Erreger exanthematischer Erkrankungen differentialdiagnostisch in Frage kommen, sondern daneben auch zahlreiche andere Viren berücksichtigt werden mußten, welche im Darm und Rachen anzutreffen sind.

Die 7 von uns zur näheren Typisierung herangezogenen Stämme konnten auf Grund ihres zytopathogenen, tierpathogenen und serologischen Verhaltens von einer Reihe derartiger Virusarten (Masern, Herpes simplex, Mononukleose, Influenza A, B, C, D, Hämadsorptionsvirus 1 und 2, Adeno- und Poliomyelitisviren) eindeutig differenziert werden. Sie weisen auch keine Ähnlichkeit in ihren verschiedenen Eigenschaften mit dem von *Werner* (1958) bei Erythema infectiosum isolierten Agens auf.

Dadurch wurde der Kreis der in Frage kommenden Viren im wesentlichen auf die beiden Gruppen der Coxsackie- und ECHOviren eingeschränkt, die ebenfalls aus Rachenspülwasser und Stuhlproben zu isolieren sind. Sie mußten aber auch deshalb eingehend berücksichtigt werden, weil einige ihrer Typen bereits bei exanthematischen Krankheiten angetroffen oder als Erreger ermittelt worden waren. So wurden aus der Coxsackiegruppe, die heute 28 Typen umfaßt, die Typen A_9 (*Kilbourne* u. *Goldfield* 1956, *Sabin, Krumbiegel* u. *Wigand* 1958) und A_{16} (*Rhodes*, zit. nach *Dalldorf* 1959) bei Exanthemkranken isoliert. Aus der Gruppe der ECHOviren, deren Typenzahl gegenwärtig mit 24 angegeben wird, sind der Typ 2 (*Sabin u. Mitarbeiter* 1958), Typ 4 (*Johnsson* 1957, 1958), der Typ 9 insbesondere bei europäischen Epidemien (zusammenfassende Darstellung bei *Sabin u. Mitarbeiter* 1958), der Typ 14 (*Sabin u. Mitarbeiter* 1958) sowie der Typ 16 beim „Boston"-Exanthem (*Neva u. Enders* 1954, *Neva u. Zuffante* 1957, *Sabin u. Mitarbeiter* 1958) nachgewiesen worden, wobei allerdings die Erregernatur der Typen 2 und 14 noch fraglich erscheint. Diese Exantheme traten — mit Ausnahme des Boston-Exanthems — meist vergesellschaftet mit epidemieartig verlaufenden aseptischen Meningitiden auf. Bei der Bläschenkrankheit hingegen stand eindeutig das Exanthem im Vordergrund. In Marburg wurden nur 2 aseptische Meningitiden mit Exanthem am Ende der Epidemie beobachtet, bei denen wir ebenfalls aus Stuhl bzw. Rachenspülwasser, nicht aber aus dem Liqour, zytopathogene Agentien erhielten, die sich in der Gewebekultur wie die übrigen Virusstämme verhielten. Sie werden in dieser Studie nicht berücksichtigt, da sie einem anderen Personenkreis entstammen.

In der vorausgegangenen Mitteilung war bereits auf die fehlende Mäusepathogenität der Originalmaterialien hingewiesen worden, was dafür sprach, daß es sich bei unseren Agentien kaum um Angehörige der Coxsackiegruppe handeln konnte. Das gleiche gilt für den nachträglich isolierten Stamm. Um diese Erregergruppe aber mit Sicherheit ausschalten zu können, wurden 7 Stämme nach Anreicherung in 4—6

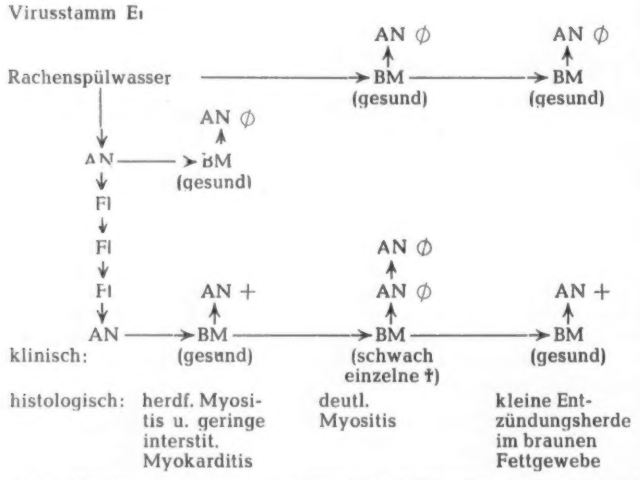
*) Ausführliche Besprechung der virologischen Methoden und Ergebnisse erfolgt im „Archiv für Virusforschung".

**) Der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Kinderlähmung sei besonders gedankt für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Gewebekulturpassagen nochmals auf Säuglingsmäuse im Alter von 24 Std. gebracht. Hieran schlossen sich 3—4 weitere Babymauspassagen (intramuskulär, subkutan, intrazerebral) mit Gemischen aus Gehirn, Muskeln und Gerippe an. Diese Untersuchungen erwiesen sich auch als notwendig, weil einige Stämme der ECHOtypen 9 (s. Übersicht von *Gibbels* u. *Scheid* 1958) und 10 (*Dalldorf* 1957) nach längeren Gewebekulturpassagen ebenfalls eine Mäusepathogenität annehmen können, die auf ihre Verwandtschaft mit den Coxsackieviren hinweist, weshalb sie manche Autoren auch als „Coxechoviren" bezeichnen.

Tabelle 1

Wechselpassagen zwischen Gewebekulturen und Babymäusen



AN = Affennieren-Gewebekultur, FI = Gewebekultur. BM = Babymäuse (24 Std. alt). + = Gewebekultur mit zytopathogenem Effekt. ∅ = Gewebekultur ohne zytopathogenen Effekt.

Tab. 1 zeigt ein Schema, wie die Wechselpassagen durchgeführt wurden. Alle auf diese Weise geprüften Stämme haben im Verlauf der Gewebekulturpassagen eine gewisse Mäusepathogenität angenommen, die sich aber nur bei wenigen Babymäusen klinisch (Zittern, Lähmungen) bemerkbar machte, obwohl sich bei den meisten Tieren histologisch mehr oder minder ausgeprägte Schädigungen fanden. Der histologische Befund*) äußerte sich in einer fokalen Myositis, Myokarditis und in vereinzelten degenerativen Veränderungen des braunen Fettgewebes, jedoch blieb das Zentralnervensystem in allen Fällen von wahrnehmbaren Schädigungen verschont. Rückübertragungen von Mäusegeweben auf Affennieren-Gewebekulturen waren im allgemeinen nur nach der ersten Babymauspassage erfolgreich. Das Virus ging dann bei weiteren Mäusepassagen wieder verloren und die klinischen Symptome sowie die histologischen Veränderungen klangen entsprechend ab, was auf ein mangelndes Adaptationsvermögen unserer Agentien an diese Tierspezies hinweist. Das Verhalten des erst kürzlich isolierten Stammes E_{22} ist noch in Prüfung.

Das ursprüngliche Kriterium der Babymaus-Pathogenität zur Unterscheidung der Coxsackie- und ECHOviren ist nur bedingt verwertbar, da die Typen 9 und 10 der letzteren Gruppe im Verlauf längerer Gewebekulturpassagen Eigenschaften annehmen können, die denen der Coxsackieviren A und B ähnlich sind (Committee on the Enteroviruses 1957). So bewirken dann ECHO-9-Stämme Muskelnekrosen wie die Coxsackiegruppe A, ECHO 10 führt zu Pankreas- und Fettnekrosen wie Coxsackie B (zit. nach *Brehme* 1958). Die von unseren Stämmen erworbene Mäusepathogenität stellt eine Kombination der histologischen Zeichen von Coxsackieviren sowohl der Gruppe A (Myositis mit *Zenker*scher Degeneration) als auch der Gruppe B (Myokarditis, Infiltration und Degeneration der braunen Fettkörper), jedoch ohne deren zentralnervöse Läsionen, dar. Dieses Verhalten spricht ebenso wie die mangelnde Adaptationsfähigkeit an Babymäuse dafür, daß unsere Agentien nicht den Coxsackieviren angehören, sondern eher den ECHOviren zuzuordnen sein dürften.

Der nächste Schritt unserer Untersuchungen bestand in serologischen Identitätsprüfungen der einzelnen Stämme mit homologen und heterologen Hyperimmunseren von Kaninchen und Meerschweinchen. Die in Tab. 2 dargestellten Ergebnisse zeigen, daß die 7 Agentien 3 serologisch unterscheidbaren Gruppen angehören, die im Neutralisationstest keine nennenswerte Antigen-Verwandtschaft besitzen. Die erste Gruppe besteht aus den Stämmen $E_{1, 4, 13}$ u. $_{24}$, die zweite aus den Stämmen E_{75} und E_{94}, welche allerdings von der gleichen Patientin Nr. 5 isoliert worden waren, und die dritte aus dem Stamm E_{22}. Aus jeder dieser Gruppen wurde je ein Prototypstamm (E_4, E_{22}, E_{94}) zur weiteren Typisierung herangezogen.

Tabelle 2

Identitätsprüfung im Kreuz-Neutralisationstest

Immun-Seren

Stämme	Nr.	Anti-E_4 vom Kaninchen	Anti-E_{94} vom Kaninchen	Anti-E_{22} vom Meerschweinchen	Anti-Affenniere vom Kaninchen
Gruppe I	E_1	>2048	16	—	<8
	E_4	>2048	16	<16	<8
	E_{13}	>2048	16	—	<8
	E_{24}	>2048	16	—	<8
Gruppe II	E_{75}	32	>2048	—	<8
	E_{94}	32	>2048	<16	<8
Gruppe III	E_{22}	<16	<16	>64	<8

Neutralisationstiter in Fl-Zellkulturen gegenüber 100—300 $TCID_{50}$/0,1 ml.

Wenn auch bereits die Ergebnisse der Babymäuse-Passagen gegen eine Identität mit Viren der Coxsackiegruppe sprachen, so mußte darüber hinaus noch eine mögliche serologische Verwandtschaft ausgeschlossen werden. Die Antigenvergleiche beschränkten sich auf den Typ A_9, der — wie bereits erwähnt — bei Exanthemkranken isoliert worden war, sowie auf die Typen B_1—B_5. Unsere Prototypstämme E_4, E_{22}, und E_{94} wurden mit Coxsackie-Kaninchenimmunseren der genannten Typen, die uns von der „National Foundation for Infantile Paralysis" freundlicherweise überlassen worden waren, im Neutralisationstest gekreuzt. Um aber auch Antigenvarianten und Virusgemische, die bei dieser Virusgruppe bekanntlich vorkommen, nicht zu übersehen, mußten umgekehrt noch Kreuzneutralisationsteste zwischen den genannten Prototypstämmen der Coxsackieviren und unseren Immunseren Anti E_4, E_{22}, und E_{94} durchgeführt werden. Hierbei ergaben sich erwartungsgemäß keinerlei antigene Beziehungen. Da wir zu den Antigenvergleichen nur eine Auswahl der Coxsackieviren**) (Gruppe B und A_9) heranziehen konnten, scheint der Einwand berechtigt zu sein, daß unsere Agentien vielleicht mit einem der noch nicht berücksichtigten 22 Typen der Gruppe A identisch wären. Diese Möglichkeit ist jedoch auf Grund der Ergebnisse der Babymäusepassagen höchst unwahrscheinlich.

Die vorstehenden Ergebnisse engen den Kreis der differentialdiagnostisch in Frage kommenden Viren auf die ECHO-gruppe ein. Zur näheren Orientierung führten wir zunächst eine von *Halonen, Rosen u. Huebner* (1958) empfohlene Suchreaktion durch, indem wir unsere Prototypstämme mit ECHO-Seren der Typen 1—14 und 16 im Komplementbindungsversuch kreuzten. In dieser Auswahl sind alle bisher bei Exan-

*) Den Herren Prof. Dr. Linzbach und Dr. Hort, Pathologisches Institut der Universität Marburg/Lahn, danken wir für die histologischen Untersuchungen.

**) Den Herren Dr. W. Henle, Washington, Dr. R. J. Huebner, Washington, Dr. W. Hammon, Pittsburgh, Dr. U. Krech, Bern, Dr. F. A. Neva, Boston, und Dr. A. Svedmyr, Stockholm, danken wir für die Überlassung von Coxsackie- bzw. ECHO-Prototypstämmen und Immunseren.

themkrankheiten isolierten ECHOviren enthalten. Diese Suchreaktion scheiterte jedoch an der hohen Rate der Unspezifität und Eigenhemmung zahlreicher von Kaninchen und Affen stammenden Prototypseren. Deshalb wurden die Untersuchungen im Neutralisationstest wiederholt, wobei unsere Stämme E_4 und E_{94} als Vertreter der beiden ersten Gruppen von den Kaninchen-Immunseren der beiden ECHOtypen 3 und 4 deutlich gehemmt worden sind. Mit den uns später überlassenen Affen-Immunseren*) ist dieser Hemmeffekt jedoch ausgeblieben. Dagegen fanden sich sehr enge antigenetische Beziehungen zwischen unserer Virusgruppe I mit ECHO 5, Gruppe II mit ECHO 12 und Gruppe III mit ECHO 10, die für eine jeweilige Identität bzw. nahe Verwandtschaft sprechen (Tab. 3).

Tabelle 3
Kreuz-Neutralisationstest*) mit als ECHOvirus Typ 5, 10 und 12 identifizierten Stämmen und Prototypseren

Virus Gruppe	Virus Typ	Immun-Serum gegen E_4 Kanin.	$ECHO_5$ Affe (USA)	E_{94} Kanin.	$ECHO_{12}$ Affe (USA)	E_{22} Meerschw.	$ECHO_{10}$ Affe (USA)	AN Kanin.
I	E_4 (4)	>16.384	>16.384	16	0	—	0	0
	$ECHO_5$ (USA)	128	16.384	16	0	—	0	—
II	E_{94} (2)	16	0	1024	>1024	—	0	0
	$ECHO_{12}$ (USA)	16	0	1024	>1024	—	0	—
III	E_{22} (2)	<16	0	<16	16	>64	2084	0
	$ECHO_{10}$ (USA)	16	0	16	—	>64	2084	—

*) getestet gegen 100—300 ID_{50}/0,1 ml infekt. Affennierenkulturflüssigkeit der jeweiligen Agentien in Affennierenkulturen.
0 = < 1:8 — = nicht getestet

Da von den ECHOviren die Typen 10 und 12 im Gegensatz zu Typ 5 hämagglutinierende Fähigkeiten besitzen (*Goldfield u. Mitarb.* 1957, *Lahelle* 1958), haben wir zur Differenzierung auch den Hämagglutinintest nach der Methode von *Goldfield u. Mitarb.* (1957) mit menschlichen O-Erythrozyten herangezogen (Tab. 4) und den Antihämagglutinintest angeschlossen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stellen eine Bestätigung der Typisierungsversuche im Neutralisationstest dar.

Tabelle 4
Hämagglutinin-Nachweis

Stämme Nr.	Verdünnungen 2	4	8	16	32	64	Viruskonzentration in Affennierenkultur $TCID_{50}$/ml (log)
Gruppe I: E_1, E_4, E_{13}, E_{24}	0	0	0	0	0	0	6,5
Gruppe II: E_{75}, E_{94}	4	4	4	4	4	4	5,0
Gruppe III: E_{22}	4	4	4	4	4	4	4,5
Kontrollen							
ECHO 3	4	4	4	4	2	0	5,5
ECHO 4	0	0	0	0	0	0	4,0
ECHO 5	0	0	0	0	0	0	6,5
ECHO 10	4	4	4	2	0	0	4,5
ECHO 12	4	4	4	4	4	4	6,0

4 = komplette Hämagglutination 2 = 50%ige Hämagglutination
0 = keine Hämagglutination

*) Der „National Foundation for Infantile Paralysis", New York, und Dr. H. A. Wenner, Kansas-City, danken wir für die Überlassung von Anti-ECHO-Affenhyperimmunseren Typ 1—14.

Der Antikörpernachweis wurde mit dem Neutralisationstest in Patientenseren aus verschiedenen Krankheitsphasen durchgeführt. Als Antigene dienten hochtitrige Kulturflüssigkeiten der Prototypstämme E_4, E_{22} und E_{94}, die in einer Konzentration von 100—300 $TCID_{50}$/0,1 ml verwendet wurden. Zur Kontrolle diente bei einzelnen Fällen auch der ECHOtyp 4, weil er von *Munk* (1959) bei Bläschenkranken isoliert worden war. Die Ergebnisse des Antikörpernachweises waren in mancher Hinsicht wenig befriedigend. So ließen sich bei einigen Patienten selbst in unverdünnten Seren keine neutralisierenden Antikörper erfassen. In anderen Proben überstiegen die Antikörperspiegel nur geringfügig die Erfassungsgrenze der Methode, so daß nur etwa die Hälfte der Patienten mäßige, aber mehrstufige Titeranstiege bzw. -abnahmen erkennen ließen. Die Titerbewegungen spielten sich jedoch nur gegenüber den homologen, bei den betreffenden Patienten isolierten Stämmen ab, sie fehlten dagegen bei den heterologen Agentien. Bei Patienten, bei denen keine Isolierung erfolgt war, fanden sich ebenfalls Titerbewegungen jeweils nur gegen einenVirusstamm der 3 Agentien. Bei wenigen Serumpaaren blieben die Titer konstant, was dafür sprechen dürfte, daß die erste Blutentnahme zu spät erfolgt war. So hatten viele Patienten bereits vor Exanthemausbruch eine uncharakteristische „Vorkrankheit" von unterschiedlicher Dauer durchgemacht.

Schlußfolgerungen:

Von 13 zytopathogenen Agentien, die bei 14 typischen „Bläschenkranken" im Stuhl bzw. Rachenspülwasser nachgewiesen worden waren, wurden 7 näher typisiert. Diese Stämme sind nicht miteinander identisch, sondern sie gehören 3 Gruppen an, die in ihrem zytopathogenen und serologischen Verhalten mit den ECHOtypen 5, 10 und 12 übereinstimmen. Diese Typen wurden bisher relativ selten isoliert und noch nicht bei Exanthemkranken angetroffen. Es muß deshalb die entscheidende Frage besprochen werden, ob die beobachteten Krankheitsfälle in ursächlichem Zusammenhang mit den isolierten Agentien stehen können.

Zunächst seien einige epidemiologische und klinische Vergleiche zwischen der „Bläschenkrankheit" und den bekannten ECHOinfektionen gezogen. Das Auftreten der „Bläschenkrankheit" geschah an verschiedenen Stellen Deutschlands jeweils explosionsartig, wie auch Abb. 1 an einer Erhebung aus dem

Zeitliches Auftreten bei 302 Fällen von „Bläschenkrankheit" im Kreis Marburg a. d. Lahn

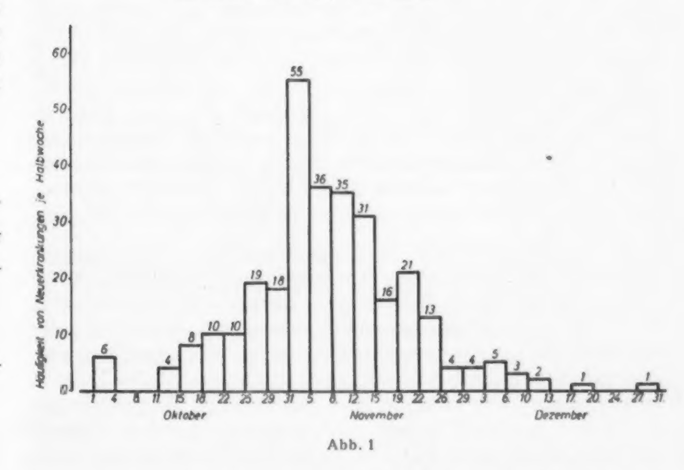


Abb. 1

Raum Marburg/Lahn zeigt. Auch nach dem Abklingen der Epidemie sind nicht nur bis Ende Dezember 1958, sondern auch noch bis zum Frühjahr 1959 einzelne Fälle von uns beobachtet worden, was darauf hinweist, daß der oder die Erreger noch keineswegs aus unserer Population verschwunden sind. Die durch ECHOviren hervorgerufenen Epidemien treten bevorzugt im Spätsommer und Herbst auf, wo auch die Bläschen-

krankheit in Deutschland ihre epidemische Verbreitung fand. Im Gegensatz zu ihr waren aber alle bisherigen echobedingten Exanthemausbrüche lokal begrenzt mit Ausnahme der ECHO-9-Epidemie 1954, die allerdings deutliche Schwerpunkte in einzelnen Bezirken Europas aufwies.

Auch in dem klinischen Bild der Erkrankung besteht manche Ähnlichkeit mit ECHOinfektionen, die meist mit einem leicht fieberhaften uncharakteristischen „Vorstadium" beginnen, das häufig von einer Rachenrötung und leichten Konjunktivitis begleitet ist, wobei aber im allgemeinen katarrhalische Symptome fehlen. Dann setzt schlagartig unter Fieberanstieg die meningitische oder exanthematische Phase ein, die sich nur über wenige Tage erstreckt und zuweilen mit schubweiser Akzentuierung der Symptome einhergeht. In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, daß von uns gegen Ende der Epidemie 2 Bläschenkranke beobachtet wurden, bei denen etwa gleichzeitig mit dem Exanthem auch eine Meningitis aufgetreten ist. Der Verlauf ist durchaus gutartig, häufig abortiv. Während die Hauterscheinungen bei den bisher beobachteten Exanthemausbrüchen jeweils ein recht einheitliches Bild boten, war dagegen das Erscheinungsbild der Bläschenkrankheit auffallend variabel, so daß von *Gans* (1959) der Name „Exanthema infectiosum variabile" vorgeschlagen wurde.

Die Annahme eines ätiologischen Zusammenhanges der Krankheitsfälle mit den isolierten Agentien der ECHOgruppe scheint uns aus verschiedenen Gründen berechtigt zu sein. Hierfür spricht zunächst die Häufigkeit der Virusbefunde bei unseren Patienten, die aus verschiedenen sozialen Schichten und Gegenden unseres Einzugsgebietes stammten. Inzwischen wurden weitere ECHOstämme der gleichen Typen auch bei „Bläschenkranken" aus verschiedenen anderen Gegenden Deutschlands nachgewiesen, die erst nach der Epidemie im Frühjahr 1959 erkrankt waren. Die Isolierungsversuche waren bei 5 Kranken sowohl aus dem Rachenspülwasser als auch aus dem Stuhl erfolgreich. Besonders beweiskräftig scheint uns der Nachweis eines Virusstammes aus dem Bläscheninhalt von Pat. Nr. 6 zu sein, der auch *Munk* u. *Nasemann* (1959) bei einem ihrer Patienten gelungen ist. Demnach muß angenommen werden, daß eine virämische Phase abgelaufen ist, obwohl wir im Blut keine Virusbefunde erheben konnten. Die Entwicklung der Hauterscheinungen dürfte bei den betreffenden Patienten durch die entsprechenden Agentien verursacht worden sein.

Gegenüber dieser auffälligen Häufung von Virusisolierungen bei Bläschenkranken ist zu betonen, daß wir ähnliche Befunde in den übrigen Einsendematerialien unseres Instituts weder während noch nach der Epidemie erhoben haben. Damit dürfte der Einwand weitgehend entkräftet sein, daß es sich um Zufallsbefunde von Enteroviren gehandelt habe. Das Vorkommen von Enteroviren nimmt unter gesunden Personen mit steigendem Lebensalter jenseits des 10. Lebensjahres deutlich ab (*Ramoz-Alvarez* u. *Sabin* 1958). Unsere Kranken gehörten aber mit einer einzigen Ausnahme dem Erwachsenenalter an.

Am naheliegendsten ist der gegen unsere Vermutung zu erhebende Einwand, daß die beobachtete Epidemie kaum durch verschiedene ECHOtypen verursacht worden sein dürfte, weil das Krankheits- und epidemische Geschehen relativ einheitlich gewesen sei. Hierzu ist zu bemerken, daß einheitliche Krankheitsbilder durchaus durch verschiedene Virusarten, ebenso wie klinisch verschiedenartige Erscheinungen durch den gleichen Erreger hervorgerufen werden können. Die bisherigen, durch ECHOviren bedingten Exanthem-Epidemien boten klinisch ein einheitliches Bild und waren jeweils nur von 1 Erreger verursacht worden. Demgegenüber war das Erscheinungsbild der Bläschenkrankheit — wie bereits betont — keineswegs einheitlich. Es darf durchaus mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß mehrere ECHOtypen gleichzeitige Verbreitung fanden, was auch eine Erklärung des für ECHOinfektionen recht ungewöhnlichen Epidemieverlaufs mit seiner rasanten Ausbreitungstendenz erleichtern würde. Da aus der ECHOgruppe bereits 4 Typen als Erreger von Exanthemkrankheiten bekannt sind, kann durchaus damit gerechnet werden, daß auch noch weitere Typen dazu befähigt sind.

Die recht unbefriedigende Entwicklung der Antikörper in Patientenseren ist kein Gegenbeweis für die Vermutung, daß die isolierten Agentien an der Auslösung der Exanthemkrankheit beteiligt waren. So sind gerade die bei Exanthemkranken bisher isolierten ECHOtypen 4 (*Ormsbee* u. *Bell* 1957, *Itoh* u. *Melnick* 1957, *Malherbe* u. *Harwin* 1957, *Johnsson u. Mitarb.* 1958), und 16 (*Neva* u. *Enders* 1954, *Neva* 1956) ebenso wie die Typen 6 (*Karzon u. Mitarb.* 1956) und 14 für ihre schwache Antikörperantwort bekannt, welche die Grenze der Nachweisbarkeit im üblichen Neutralisationsversuch kaum übersteigt. Eine empfindlichere Methode, die wir gegenwärtig in den Kreis weiterer Untersuchungen einbeziehen, stellt die „Plaque Reduction Technique" (*Hsiung* u. *Melnick* 1955, *Melnick* 1957, *Chin, Beran* u. *Wenner* 1957) dar, die in mit der üblichen Röhrchenmethode „negativen" Rekonvaleszentenseren noch einen deutlichen Antikörpernachweis ermöglicht.

Malherbe u. *Harwin* (1957) machen die geringen Antikörperspiegel gegen ECHOtyp 4, den sie bei einer Reihe von aseptischen Meningitiden aus dem Liquor isolierten, für die Tendenz zu Rückfällen verantwortlich, die sich bei einigen ihrer Patienten 5—10 Tage nach Genesung einstellten. So sahen auch wir 3 Rückfälle (Pat. Nr. 5, 6, 9) unter unseren 14 klinisch näher beobachteten Bläschenkranken, bei denen wir keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen hatten. Bei Pat. Nr. 5 war der ECHOtyp 12 (Stamm E_{75} bei der Ersterkrankung und der Stamm E_{94} einen Tag vor Rezidivbeginn) isoliert worden.

Die quantitativ sehr unterschiedliche Antigenität und Antikörperantwort der ECHOviren steht nach *Ormsbee* u. *Melnick* (1957) in Beziehung zu einigen Vermehrungsmerkmalen in Gewebekulturen. So werden jene ECHOviren, die rasch zu zytopathogenen Effekten und zu hohen Virustitern in der Gewebekultur führen, von Rekonvaleszentenseren kräftig neutralisiert. Andererseits ist der Hemmeffekt menschlicher Seren bei jenen ECHOstämmen, die wie unsere Agentien zuerst eine sehr langsame zytopathogene Wirkung entfalten und nur geringe Virustiter erreichen, nur schwach ausgeprägt. Die von uns in den Patientensera beobachteten Titeranstiege betrafen nur die homologen, nicht aber die heterologen Stämme, so daß sich die Patienten mit den betreffenden Antigenen auseinandergesetzt haben dürften.

Da die Agentien in Rachenspülwasser und Stuhl angetroffen wurden, dürfte ihre epidemische Verbreitung in erster Linie durch Tröpfcheninfektion und möglicherweise auch durch Schmierinfektion erfolgt sein.

Schrifttum: Brehme, Th.: Kinderärztl. Prax., 26 (1958), S. 516. — Chin, T. D. Y., Beran, G. W. u. Wenner, H. A.: Amer. J. Hyg., 66 (1957) S. 76. — Committee on the Enteroviruses: Amer. J. Publ. Health, 47 (1957), S. 1556. — Dalldorf, G.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 67 (1957), S. 209. — Dalldorf, G.: Persönl. Mitt. — Gans, O.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 46. — Gibbels, E. u. Scheid, W.: Fortschr. Neurol. Psychiat., 26 (1958), S. 608. — Goldfield, M., Srihougse, S. u. Fox, J. P.: Proc. Soc. exp. Biol., 96 (1957), S. 788. — Habel, K. u. Mitarb.: Virology, 5 (1958), S. 7. — Halonen, P., Rosen, L. u. Huebner, R. J.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 98 (1958), S. 105. — Hsiung, G. D. u. Melnick, J. L.: Virology, 1 (1955), S. 533. — Itoh, H. u. Melnick, J. L.: J. exp. Med., 106 (1957), S. 677. — Johnsson, T.: Lancet, 1 (1957), S. 590. — Johnsson, T., Böttiger, M. u. Löfdahl, A.: Arch. Virusforsch. VIII (1958), S. 306. — Karzon, D. T., Barron, A. L., Winkelstein, W. u. Cohen, S.: J. Amer. med. Ass., 162 (1956), S. 1298. — Kilbourne, E. D. u. Goldfield, M.: Amer. J. Med., 21 (1956), S. 175. — Lahelle, O.: Virology, 5 (1958), S. 110. — Malherbe, H. u. Harwin, R.: S. Afr. med. J., 31 (1957), S. 1261. — Melnick, J. L.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 67 (1957), S. 363. — Munk, K.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 179. — Munk, K. u. Nasemann, Th.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 371. — Neva, F. A.: N. Engl. J. Med., 254 (1956), S. 838. Neva, F. A. u. Enders, J. F.: J. Immunol., 72 (1954), S. 307. — Neva, F. A. u. Zuffante, S. M.: J. Lab. Clin. Med., 50 (1957), S. 712. — Ormsbee, R. A. u. Bell, E. J.: Amer. J. Publ. Health, 47 (1957), S. 1405. — Ormsbee, R. A. u. Melnick, J. L.: J. Immunol., 79 (1957), S. 384. — Ramus-Alvarez, M. u. Sabin, A. B.: Amer. J. Publ. Health, 46 (1956), S. 295. — Ramus-Alvarez, M. u. Sabin, A. B.: J. Amer. med. Ass., 167 (1958), S. 147. — Sabin, A. B., Krumbiegel, E. R. u. Wigand, R.: J. Dis. Children, 96 (1958), S. 197. — Werner, G. H.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 49.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Siegert u. Dr. med. G. Enders-Ruckle, Hygiene-Institut der Universität Marburg/Lahn, Prof. Dr. med. H.-J. Heite, Dermatologische Klinik der Universität Marburg/Lahn.

DK 616.511 - 022.16 - 02

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Neuzeitliche Haustierfütterung und menschliche Gesundheit

von H. VOGEL

Zusammenfassung: In weiten Kreisen der Bevölkerung der Bundesrepublik bestehen Unsicherheit und Besorgnis hinsichtlich der Beschaffenheit der Nahrungsmittel, nicht zuletzt verursacht durch sensationell aufgemachte Presseartikel, die nicht selten an den Tatsachen vorbeigehen. Bei dem hohen Anteil unserer Ernährung an Nahrungsmitteln tierischer Herkunft wird auch die Frage des Einflusses der Fütterung der landwirtschaftlichen Haustiere auf ihre Beschaffenheit lebhaft diskutiert. Die Forderung extremer Ernährungsforscher nach einem „Zurück zur Natur" in der Haustierfütterung im Sinne einer Rückkehr zu überholten Fütterungsmethoden unter weitgehendem Ausschluß industriell hergestellter Futter- und Beifuttermittel ist physiologisch nicht begründet und volkswirtschaftlich nicht zu vertreten. Sie würde zu einem untragbaren Rückgang der Erzeugung und zu einer Verteuerung der Produktionskosten führen, die nur von einer relativ kleinen, besonders kapitalkräftigen Bevölkerungsschicht getragen werden könnte. Die im Laufe der Zeit durch züchterische Maßnahmen erzielte Verbesserung der Leistungsanlagen der landwirtschaftlichen Haustiere kann nur durch eine ausreichende, vielseitige und vollwertige Fütterung bei angemessener Verwendung industriell hergestellter Futter- und Beifuttermittel nutzbar gemacht werden. Die Auswirkungen der zunächst rein landwirtschaftlichen Probleme der Tierernährung auf die menschliche Gesundheit und ihre Bedeutung für eine aufgeschlossene Medizin liegen auf der Hand.

Summary: In wide circles of the population of the Federal Republic of Germany there is uncertainty and anxiety regarding the quality of foodstuffs. Sensational articles in the daily press, which are usually inaccurate, contribute not a little to this general state of mind. Considering that a large proportion of our nutrition comes from animal sources, the question is also discussed as to the influence of the nutrition of farm animals upon the quality of the meat. The demands of extremists in the field of nutritional science for a "back to nature" movement in the nutrition of farm animals, in the sense of a return to outmoded feeding methods which would exclude all industrially produced foodstuffs, is physiologically unfounded and economically impossible. It would lead to an intolerable decline in production and rise in production prices, such as could only be supported by a relatively rich and small section of the population. Improvements in the efficiency of farm animals obtained by breeding measures can, in the course of time, be rendered useful only by a sufficient, manifold, and valuable nutrition with the corresponding application of industrially produced foodstuffs.

Résumé: La population de la République Fédérale se montre pour une large part anxieuse et préoccupée en ce qui concerne la composition des aliments. Cette inquiétude est surtout provoquée par des articles de journaux avides de sensation qui passent assez souvent à côté de la vérité. Notre nourriture se composant dans une forte proportion de produits d'origine animale, la question de savoir quelle est l'influence de l'alimentation des animaux sur la nature de ces produits fait l'objet de vives discussions. Certains spécialistes des questions alimentaires vont jusqu'à réclamer un retour à la nature dans le domaine de l'alimentation des animaux, c'est-à-dire un retour à des méthodes d'alimentation dépassées qui excluent dans une large mesure les aliments principaux et complémentaires de fabrication industrielle. Ce point de vue est injustifiable, aussi bien du point de vue physiologique que de celui de l'économie nationale. Son application aboutirait à un recul irréparable de la production et à un enchérissement des coûts de production que seule une couche de la population relativement restreinte et financièrement solide pourrait supporter. L'amélioration des qualités de rendement des animaux de culture obtenue au cours du temps par des mesures sélectives ne peut vraiment nous être utile que si nous recourons à une alimentation concentrée variée et suffisante dans laquelle entre une proportion adéquate d'aliments principaux et complémentaires de fabrication industrielle. Toutefois, il est clair que les problèmes à l'origine purement agricoles posés par l'alimentation des animaux se sont étendus au domaine de la santé humaine et qu'ils sont de grande importance pour une médecine largement conçue.

Die Debatten des deutschen Bundestages über die Neufassung des Lebensmittelgesetzes haben deutlichgemacht, daß in weiten Kreisen der Bevölkerung Unsicherheit und Besorgnis hinsichtlich der Beschaffenheit unserer Nahrungsmittel bestehen. Es hat sich vor allem auch gezeigt, daß es dem Laien kaum mehr möglich ist, sich ein einigermaßen zuverlässiges Bild von den etwaigen Mängeln und Schäden der heute üblichen Nahrung zu verschaffen. Bei dem starken Anteil von Nahrungsmitteln tierischer Herkunft, wie Fleich, Milch und Eiern, an unserer Ernährung ist es verständlich, daß in die Diskussionen auch die heute in der Landwirtschaft üblichen Fütterungsverfahren einbezogen und einer kritischen Beurteilung unterworfen wurden. Man glaubt mitunter, sich gegen die Grundsätze einer neuzeitlichen Tierernährung wenden zu müssen, und sieht in einem „Zurück zur Natur", in einer „naturgemäßen" Fütterung auch alles Heil für die menschliche Ernährung. Will man die Berechtigung solcher Forderungen prüfen, dann tauchen sogleich Schwierigkeiten auf, wenn man die Frage stellt, wie denn eine **„natürliche" Ernährung der Tiere** auszusehen hätte und wie sie sich verwirklichen ließe. Die Befürworter einer solchen Fütterungsweise verstehen im allgemeinen darunter ein Festhalten am Althergebrachten durch weitgehende Verwendung wirtschaftseigenen, d. h. selbsterzeugten Futters und möglichsten Verzicht auf industriell hergestellte Futter- und Beifuttermittel.

Unsere landwirtschaftlichen Haustiere erhalten heute unbestreitbar ein Futter, das sich in der Regel von dem in früherer Zeit üblichen stark unterscheidet; dies gilt vor allem für die vom landwirtschaftlichen Standpunkt als fortschrittlich zu bezeichnenden Viehhaltungen. Mit einer vor Jahrhunderten, ja noch vor Jahrzehnten gebräuchlichen Fütterung könnten die heute verlangten hohen Zucht- und Nutzleistungen von den Tieren nicht erfüllt werden. Die im Laufe der Zeit eingetretene, vielfach sehr weitgehende Umstellung der Tierernährung ist zu einem wesentlichen Teil eine zwangsläufige

Folge der veränderten Lebensverhältnisse und der veränderten Ansprüche, die an den Organismus der landwirtschaftlichen Haustiere und seine Leistungsfähigkeit gestellt werden müssen. Es kann nicht bestritten werden, daß die heute übliche Fütterung ihrer Aufgabe, unsere Haustierbestände zu hohen Leistungen zu befähigen, besser gerecht wird als die in früheren Zeiten gebräuchliche.

Die neuzeitlichen Erkenntnisse der Tierernährungsforschung und ihre zunehmende Nutzanwendung in der Praxis haben eine den tatsächlichen Bedürfnissen der Tiere entsprechende „vollwertige" Ernährung überhaupt erst möglich gemacht, die eine Voraussetzung für eine volle Entfaltung der ererbten Leistungsanlagen ist; Gesundheitsschädigungen stellen sich vielfach gerade dann ein, wenn diesen Erkenntnissen nicht genügend Rechnung getragen wird, weil man glaubt, an althergebrachten „natürlichen" Fütterungsmethoden festhalten zu sollen, die in der Regel gleichbedeutend mit einer unzureichenden Nährstoff-, Mineralstoff- und Wirkstoffversorgung sind.

Man kann m. E. der nicht selten aufgestellten Behauptung, die menschliche Ernährung habe sich gegen früher verschlechtert, nicht beipflichten, denn im ganzen gesehen nehmen wir eine Nahrung zu uns, die unseren heutigen Lebensverhältnissen angepaßt ist. Die Ursachen für die unbestreitbar verbreiteten Ernährungsschäden dürften weit mehr die Folge einer unzweckmäßigen Auswahl der Nahrungsmittel und einer ungeeigneten Zusammenstellung der Mahlzeiten sein als einer schädlichen oder „giftigen" Beschaffenheit der Nahrungsmittel an sich. Hier drängen sich Parallelen zur Haustierfütterung geradezu auf, denn auch bei der Wahl der Futtermittel und der Aufstellung der Futterrationen für unsere landwirtschaftlichen Haustiere werden häufig Fehler gemacht, die sich für die Tiere gesundheitsschädlich auswirken. Dabei ist es durchaus nicht in erster Linie ein Gehalt der Futtermittel an schädlichen oder giftigen Stoffen, der Schäden verursacht, sondern viel öfter eine mangelhafte Fütterungstechnik. So beeinträchtigt erfahrungsgemäß ein unzureichender Eiweißgehalt nicht nur häufig die Leistungen der Tiere, sondern auch ihren Gesundheitszustand; das gleiche gilt für den Mangel an Mineral- und an Wirkstoffen.

Die **Erbmasse** unserer landwirtschaftlichen Haustiere hat sich im Laufe der Zeit gegenüber derjenigen der primitiven Wildformen in mancher Hinsicht weitgehend geändert; die Erbanlagen sind, wenn man so will, nicht mehr die ursprünglichen, „natürlichen". Ohne solche Veränderungen der Erbmasse wären die z. T. erstaunlichen **Steigerungen der Zucht- und Nutzleistungen** nicht denkbar. Die Körpergewichte sind ganz allgemein höher geworden; die Jugendentwicklung vollzieht sich wesentlich schneller als früher. Die Milchleistung der Kühe, ursprünglich nur dem Bedürfnis des saugenden Kalbes angepaßt, beträgt heute ein Vielfaches dieser Menge. Beim Schwein und beim Huhn hat sich der tägliche Fleischansatz allein in den letzten vier Jahrzehnten durchschnittlich etwa verdoppelt. Die Legeleistung der Hennen liegt weit über derjenigen früherer Zeit. Die Verwertung des verabreichten Futters bzw. seiner Nährstoffe ist heute bei allen Haustierarten ohne Frage im Durchschnitt besser als vordem.

Da ein hochgezüchteter, zu großen Leistungen befähigter Organismus an die Ernährung höhere Ansprüche stellt als ein „primitiver", der solche Leistungen nicht zu erfüllen vermag, mußte mit der steigenden Beanspruchung der landwirtschaftlichen Haustiere auch ihre Fütterung zwangsläufig „anspruchsvoller", d. h. immer vielseitiger und komplizierter werden. Es ist also nicht — wie mitunter angenommen wird — der Laune einzelner Wissenschaftler oder dem Gewinnstreben der Futtermittelindustrie zuzuschreiben, daß im Laufe der Zeit in der Tierernährung bestimmte Faktoren eine nicht mehr zu übersehende Bedeutung erlangt haben, die man früher in der praktischen Fütterung unbeachtet lassen konnte. Die deutsche Tierernährungsforschung folgte vielmehr ganz im Gegenteil — u. a. behindert durch die Verhältnisse der Kriegs- und der ersten Nachkriegsjahre — einem wirtschaftlichen Gebot, wenn sie dazu überging, einzelne Ernährungsfaktoren mehr und mehr unter die Lupe zu nehmen und damit dem Tierhalter die Möglichkeit gab, die Fütterung den steigenden Anforderungen an die Zucht- und Nutzleistungen seiner Tierbestände anzupassen. So konnten etwa die Tiere bei der geringen Leistungshöhe früherer Zeit ihren Bedarf an bestimmten **Vitaminen und Spurenelementen** mit dem aufgenommenen „natürlichen", d. h. wirtschaftseigenen Futter im großen und ganzen decken, während bei dem heutigen Leistungsniveau eine besondere Zufütterung dieser Stoffe als unvermeidlich angesehen werden muß. Dazu kommt, daß die wirtschaftlich bedingten Umstellungen der betriebseigenen Futtererzeugung und die immer intensivere Nutzung der Futterflächen eine Abnahme des Gehalts der selbsterzeugten Futtermittel an bestimmten Wirkstoffen zur Folge hatte; in dieser Richtung hat sich beispielsweise der sinkende Anteil an Kräutern verschiedenster Art im Pflanzenbestand unserer Wiesen und Weiden ausgewirkt. Zunehmender Bedarf der Tiere infolge steigender Leistungsanforderungen einerseits und abnehmender Gehalt des „natürlichen" Futters an solchen Bestandteilen andererseits machten ihren „künstlichen" Zusatz zur Futterration immer dringender erforderlich.

Der Tierkörper reagiert auf einen Mangel an Stoffen genannter Art bei hohen Leistungen besonders empfindlich; durch unterschiedliche Wachstumsbedingungen, das wechselnde Erntewetter usw. bedingte alljährliche Schwankungen der Qualität des wirtschaftseigenen Futters wirken sich deshalb immer stärker auf den Fütterungserfolg aus. Dies führte dazu, einzelne Mineralstoffe, Vitamine und andere Wirkstoffe als „Sicherungszusatz" in die Futterrationen einzubauen, um sich vor Rückschlägen zu schützen. Man mag diese Entwicklung und die damit verbundene Komplizierung der Fütterung bedauern, sie läßt sich aber nicht rückgängig machen, wenn wir nicht auf hohe Leistungen in der Tierhaltung verzichten wollen.

Die Haltung der landwirtschaftlichen Haustiere — wenn wir darunter die Gestaltung der Umweltverhältnisse abgesehen von der Fütterung vertehen wollen — läßt noch viele Wünsche offen; die Verbesserung der Haltungsbedingungen hat, im ganzen gesehen, mit der Steigerung der Leistungsanforderungen offensichtlich nicht Schritt gehalten. Dies gilt vor allem für die große Masse der Klein- und Kleinstbetriebe, in denen sich Verbesserungen schon aus finanziellen Gründen nur sehr allmählich durchführen lassen.

Ein gewisser Ausgleich gegen Haltungsmängel verschiedener Art kann durch Fütterungsmaßnahmen erfolgen, indem man versucht, die Tiere durch eine ausreichende, vielseitige und „vollwertige" Ernährung unempfindlicher und widerstandsfähiger zu machen. Dabei ist einerseits an eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen zu denken und andererseits an die Beifütterung von Mineral- und Wirkstoffen, letzterer besonders in der Aufzuchtperiode. Wie günstig sich gerade unter unzulänglichen Umweltverhältnissen die Zugabe bestimmter Vitamine und Antibiotika zur Futterration auswirken kann und wie sie vor allem die Aufzuchtschäden und Aufzuchtverluste herabzusetzen vermag, ist durch zahlreiche Versuche und die praktischen Erfahrungen im In- und Ausland überzeugend nachgewiesen worden.

Die Umsetzung der Erkenntnisse neuzeitlicher Tierernährungsforschung in die Fütterungspraxis stößt bei der großen Zahl und der unterschiedlichen Struktur der landwirtschaftlichen Betriebe auf große Schwierigkeiten. Der Futtermittelindustrie erwächst die verantwortungsvolle Aufgabe, als Mittlerin zwischen der Forschung und der Praxis zu dienen, ist sie doch auf Grund ihrer technischen Einrichtungen in der Lage, Futter- und Beifuttergemische verschiedenster Art auf den Markt zu bringen, die dem Viehhalter die Möglichkeit geben, das selbsterzeugte Futter je nach den gegebenen Verhältnissen zu ergänzen und „vollwertig" zu machen.

Bei einer Bewertung der Vorzüge oder Nachteile der heutigen Fütterungsmethoden in der Landwirtschaft kann man wirtschaftliche Gesichtspunkte naturgemäß nicht außer acht lassen. Die von extremen Ernährungsreformern erhobene Forderung nach einer „Rückkehr zur Natur" auch in der Haustierfütterung läuft praktisch auf eine nahezu ausschließliche Verwendung wirtschaftseigenen Futters unter möglichstem Verzicht auf industriell hergestellte Futter- und Beifuttermittel hinaus. Damit wäre zwangsläufig ein starker Rückgang der

tierischen Erzeugung verbunden, d. h. ein Absinken der individuellen Leistungen der Tiere, was theoretisch nur durch eine entsprechende Erhöhung der Bestände, praktisch aber überhaupt nicht auszugleichen wäre. Für eine solche Umstellung fehlen — ganz abgesehen von der damit verbundenen Steigerung der Erzeugungskosten — auch alle technischen Voraussetzungen. Sie würde eine völlige Umkehr auf dem bisher eingeschlagenen Wege bedeuten, der in Richtung einer planmäßigen Erhöhung der Leistungen des Einzeltieres ging und weiterhin gehen muß. Bei einem Verzicht auf eine Verwendung industriell erzeugter Futter- und Beifuttermittel des Handels und speziell auch eine Zugabe von Mineralstoffen, Spurenelementen, Vitaminen und Antibiotika müßte neben einer Verbesserung der Qualität des wirtschaftseigenen Futters, die in dem notwendigen Ausmaß gar nicht zu erreichen wäre, auch noch eine Ausdehnung der Futterflächen stattfinden, die wir uns keinesfalls leisten können.

Die **steigende Verwendung von Futter- und Beifuttermitteln des Handels** ist aber nicht zuletzt auch die Folge des Mangels an Arbeitskräften in der Landwirtschaft bzw. der zunehmenden Verteuerung der Handarbeit. Auch in dieser Hinsicht ist eine Parallele zur Ernährungswirtschaft unverkennbar: In gleicher Weise wie auf dem Sektor der menschlichen Ernährung die Küchenarbeit schon weitgehend von der Ernährungsindustrie übernommen wurde, verlagert sich auf dem Fütterungssektor die Fertigstellung von Futter- und Beifuttergemischen auch aus arbeitstechnischen Gründen mehr und mehr in die Futtermittelfabriken, eine Entwicklung, die im Zeitalter der allgemeinen Industrialisierung nicht aufzuhalten ist.

Daß die Sicherstellung der menschlichen Ernährung schon zu einem Weltproblem erster Ordnung geworden ist und noch mehr zu werden droht, kann bei dem rapiden Zuwachs der Bevölkerung der Erde eigentlich nicht überraschen. Damit ergibt sich die Unrealisierbarkeit des Rufes „Zurück zur Natur" in der Haustierfütterung im Sinne der oben gemachten Ausführungen von selbst. Der Allgemeinheit ist wenig damit gedient, wenn eine Ernährungsweise empfohlen wird, die sich günstigenfalls nur eine kleine, besonders kapitalkräftige Bevölkerungsschicht leisten könnte. Es sind also keineswegs nur privatwirtschaftliche Interessen, sondern auch sehr ernst zu nehmende volkswirtschaftliche Probleme im Spiel, die man nicht übersehen oder bagatellisieren kann.

Angesichts der geschilderten Ernährungssituation und der ständig zunehmenden Bevölkerungszahlen sowohl in der Bundesrepublik als auch in der ganzen Welt kann nicht genug betont werden, daß eine weitere Leistungssteigerung bei den landwirtschaftlichen Haustieren ein dringendes Gebot ist, das nur durch den Einsatz industriell hergestellter Futter- und Beifuttermittel erfüllt werden kann. Die neuzeitlichen Fütterungsmethoden in der Landwirtschaft, beruhend auf den fortschreitenden Erkenntnissen der Tierernährungsforschung, sind eine wesentliche Voraussetzung für eine ausreichende, finanziell noch tragbare Versorgung der Bevölkerung mit Nahrungsmitteln tierischer Herkunft. Die in der Bundesrepublik geltenden einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen, vor allem die Neufassung des Lebensmittelgesetzes und das vor einer Neufassung stehende Futtermittelgesetz bieten — die laufende Kontrolle ihrer Einhaltung vorausgesetzt — hinreichende Gewähr für den Schutz vor gesundheitlichen Schädigungen der Menschen im Zusammenhang mit der Fütterung unserer landwirtschaftlichen Haustiere.

Anschr. d. Verf.: Univ.-Prof. Dr. rer. techn. Hermann Vogel, München 27, Friedrich-Herschel-Straße 21.

DK 613.28:636.084

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Bremen (Direktor: Prof. Dr. med. *L. Schall*)

Erfahrungen mit Insulin-Zink-Suspensionen beim kindlichen Diabetes mellitus*)

Bericht über 37 Fälle mit meist mehrjähriger Nachbeobachtung

von EDWIN ECKLER und ILSE KOCH

Zusammenfassung: Berichtet wird über 37 Kinder, die mit einer täglichen IZS-Injektion behandelt wurden, die Mehrzahl mehrere Jahre lang. 17 Patienten wurden nach meist mehrjähriger Krankheitsdauer von meist 2 Injektionen anderer Insulinpräparate auf eine IZS-Injektion umgestellt. 20. Pat. wurden von vornherein mit einer IZS-Injektion behandelt. Das Behandlungsresultat war auf Grund unserer letzten Nachuntersuchungsbefunde bei 20 Pat. gut und bei 12. Pat. ausreichend, bei 5 wegen der Kürze der Nachbeobachtung noch nicht zu beurteilen, bei Klinikentlassung jedoch ebenfalls gut. Nur 4 uns inzwischen entwachsene Pat. wurden außerhalb auf 2 Injektionen verschiedener Insuline neu eingestellt. Stoffwechselentgleisungen wurden trotz des bei der Mehrzahl der Kinder schweren Diabetes nur selten beobachtet.

*) Herrn Prof. Dr. Schall zum 65. Geburtstag gewidmet.

Summary: Report is given on 37 diabetic children who were treated with a daily insulin-zinc-suspension (IZS), the majority of them for several years. After being treated for several years with two injections of other insulin preparations 17 patients could be treated with only one IZS injection per day. 20 patients were treated from the beginning with only one IZS injection per day. According to the last follow-up examination the therapeutic results were favourable in 20 patients and satisfactory in 12 patients. The results in 5 patients could not be judged, because the follow-up observation period was too short, however, were also found to be favourable at the time of discharge from hospital. Only 4 patients who left our treatment were treated at some other place with two injections of other insulins. In spite of severe diabetes in the majority of the children no metabolic disturbances were noted.

Résumé: Cet article rend compte des observations faites sur 37 enfants qui ont été traités, en majorité plusieurs années de suite, avec une injection quotidienne de suspension insuline-zinc (IZS). 17 malades, dont la maladie durait en général depuis plusieurs années, ont reçu une injection quotidienne de IZS à la place des 2 injections quotidiennes habituelles d'autres solutions d'insuline. 20 malades ont été traités dès le début avec une injection de IZS. Selon nos dernières observations, le résultat de ce traitement a été bon chez 20 malades et suffisant chez 12 malades; il n'a pu être exactement apprécié chez 5 malades, l'observation postthérapeutique ayant été trop brève, mais il était bon à la sortie de clinique. Seuls 4 malades que nous n'avions plus l'occasion de traiter ont été soumis à nouveau, dans d'autres établissements, à 2 injections quotidiennes de diverses solutions d'insuline. On n'a pu observer que rarement des troubles du métabolisme, bien que la plupart des enfants aient souffert de diabète grave.

Seit 1954 haben wir 37 diabetische Kinder auf eine tägliche Injektion von Insulin-Zink-Suspensionen (IZS) eingestellt. Sie befanden sich im Alter von 2 bis 17 Jahren. Für die Wahl der IZS waren vor allem zwei Gründe maßgebend: Ein Teil der Patienten war mit anderen Insulinpräparaten unbefriedigend eingestellt, außerdem benötigten fast alle der seit mehreren Jahren kranken Kinder zwei Insulininjektionen täglich. — Neu erkrankte Kinder wurden ohne Ausnahme auf IZS eingestellt.

Im Folgenden sollen unsere Erfahrungen an Hand dieser 37 Kinder mitgeteilt werden, besonders, weil nach verbreiteter Auffassung eine Behandlung des kindlichen Diabetes mit einer täglichen Injektion über mehrere Jahre als schwierig und in schweren Fällen als unmöglich angesehen wird.

Die Literatur über Erfahrungen mit IZS beim kindlichen Diabetes ist nicht sehr umfangreich. *Engleson* (2) berichtet 1953 über vorwiegend gute Erfahrungen bei Umstellung auf IZS, ähnlich gute Ergebnisse bei Neuerkrankten und bei nach längerer Diabetesdauer umgestellten Patienten finden sich bei *Ferguson*, 1954 (4), *Wolff* und *Maddison*, 1955 (16), *Spiess*, 1955 (13) und *Robertson*, 1956 (11). *Falk*, 1954 (3), *Swoboda* und *Zweymüller*, 1955 (14), *Seelemann*, 1955 (12) und *Gurling und Mitarb.*, 1955 (6) erzielten zwar bei Neuerkrankungen durchweg günstige Resultate, beobachteten jedoch bei den umgestellten Patienten besonders im Laufe der Nachbeobachtung bis zu 50% Versager. *Lussky und Mitarb.*, 1956 (9), gaben bei der Mehrzahl ihrer Patienten kristallines Insulin dazu, somit können ihre Ergebnisse nicht den IZS allein zugeschrieben werden. — Meist betrug die Nachbeobachtung nur einige Monate, längere Epikrisen bis zu zwei Jahren werden nur von *Spiess* (13) und *Robertson* (11) angegeben. — In weiteren Arbeiten über IZS wird nicht näher auf das Kindesalter eingegangen. Sie berichten hauptsächlich über allgemeine Erfahrungen bzw. Erfahrungen im Erwachsenenalter.

Vormerkungen über die Eigenschaften der IZS:

Hallas-Møller u. Mitarb. erkannten 1951 (7), daß Insulin in einer 0,01 molaren Natriumazetatlösung mit einem Zusatz geringer Zinkmengen (2 mg/1000 E) bei dem pH-Wert des Blutes schwer löslich ist; es bildete sich ein schwer resorbierbarer Insulin-Zink-Komplex. Das suspendierte Insulin selbst bestimmt je nach der physikalischen Zustandsform — amorph oder kristallin — den Grad des Verzögerungseffektes einer IZS. Auf dieser Grundlage wurden die sogenannten Lente-Insuline*) entwickelt. 1. Insulin-Novo-Semilente (amorphes Schweineinsulin), Wirkung 12 bis 16 Std., 2. Insulin-Novo-Ultralente (kristallines Rinderinsulin), Wirkung etwa 30 Std., 3. Insulin-Novo-Lente, das Standardpräparat (Kombinationsinsulin aus 30% Semilente und 70% Ultralente), Wirkung etwa 24 Std. — Semilente und Ultralente sind außerdem in jedem anderen Verhältnis mischbar, wenn es die Stoffwechsellage eines Patienten erfordert.

Die vom Hersteller angegebene Wirkungsdauer wurde von anderer Seite geprüft, wobei sich erwartungsgemäß etwas unterschiedliche Ergebnisse fanden, die jedoch insgesamt den ausgeprägten Verzögerungseffekt dieser Insuline bestätigen *(Thorn* [15], *Rechenberg* [10], *Gerritzen* [5]).

Eigene Untersuchungen

1. **Einstellungsbedingungen.** — Die diätetische Behandlung bestand bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten von Erkrankungsbeginn an in einer bedingten Normalkost.

Der Kalorienbedarf wurde im Schulalter mit 50 Kal./kg Körpergewicht angenommen, wobei Obst, Gemüse, und Hafer- bzw. Reis-Kohlenhydrate in mäßigen Mengen nicht mitberechnet wurden. Damit wurde die Regulierung der Diät erleichtert. Auf die genaue Bemessung von Eiweiß (2 g/kg), Fett (1,5 g/kg) und Hauptkohlehydraten (Rest des Kalorienbedarfes, 5 bis 10 g/kg) wurde Wert gelegt. — Bei kalorischer Berechnung der Gesamtdiät — d. h. einschließlich Obst, Gemüse, Hafer — wurden im allgemeinen 1700 Kal./qm Körperoberfläche erreicht. — In der Regel wurden 5 Mahlzeiten gegeben, ausnahmsweise eine 6. (zweite späte Abendmahlzeit aus Obst bzw. Müsli).

Wegen der großen Bedeutung körperlicher Betätigung ließen wir bettlägerige Patienten mit Stoffwechselentgleisungen und interkurrenten Erkrankungen möglichst früh aufstehen und an Gymnastikstunden sowie Spaziergängen teilnehmen.

Hierdurch sollte versucht werden, den großen Unterschied zwischen klinischen und häuslichen Bedingungen möglichst zu verringern. Da dieses jedoch nicht vollständig möglich ist, hielten wir regelmäßige ambulante Kontrolluntersuchungen in der Klinik für notwendig, um zu überprüfen, ob sich die klinische Einstellung auch zu Hause bewährte.

Zur Stoffwechselkontrolle bei stationären Patienten wurden Harnzucker (HZ) und Blutzucker (BZ) täglich überwacht.

Der Harn wurde in 3 Portionen gesammelt, jede Portion auf Azeton und Zuckergehalt untersucht. BZ-Bestimmungen (nach der Methode von *Hagedorn-Jensen)* erfolgten täglich vor den Hauptmahlzeiten (d. h. um 6, 12 und 17.30 Uhr) und um 24 Uhr. — Ein Blutzucker-Tagesprofil mit stündlichen bis 3stündlichen Entnahmen haben wir anfangs häufiger, in den letzten Jahren nur noch nach abgeschlossener Einstellung durchgeführt. Wir hatten den Eindruck, daß so häufige Blutentnahmen besonders bei jüngeren Kindern, aber auch bei sensiblen älteren Kindern zu der von *Bertram* (1) beschriebenen Erregungshyperglykämie führen. An die tägliche Entnahme von 4 Nüchternblutzuckern gewöhnten sich die Kinder dagegen schnell, so daß wir in der Regel gleichmäßige Werte erhielten. — Diese Nüchternblutzuckerwerte hinsichtlich ihrer maximalen Tagesschwankung (bedingt vergleichbar mit dem △-BZ-Wert von *Hallas-Møller u. Mitarb.)* (8) und ihres Durchschnittswertes haben wir für jeden Erkrankungsfall in Tabellen zusammengefaßt**) und der Harnzuckerausscheidung gegenübergestellt. Es handelt sich um Mittelwerte, errechnet aus 6 aufeinanderfolgenden Tagen.

Außerdem ermittelten wir die Reaktionsart der Patienten auf Lente-Insulin nach der Prüfungstechnik von *Hallas-Møller u. Mitarb.* (8), wobei wir uns allerdings nur auf 4 Nüchternblutzucker pro die stützten: A-Typ (Kurfenform ◡) = hohe Morgen- und Abendwerte bei niedrigen Mittagswerten; B-Typ (Kurvenform ∼) = nur geringe BZ- Schwankungen während des ganzen Tages, z. B. 75 bis 200 mg%, entsprechend einem △-BZ von 125 mg%; C-Typ (Kurvenform ◠) = hohe Mittags- und Nachmittagswerte. — Brittle-Diabetes = irreguläre Reaktion mit starken, von Tag zu Tag wechselnden BZ- Schwankungen.

Weitere Routineuntersuchungen: Blutdruckmessung, Augenhintergrundkontrolle, Gesamtcholesterin im Serum, seit einem Jahr auch elektrenzephalographische Untersuchung bei Patienten mit hypoglykämischen Reaktionen. — Gezielte Untersuchungen bezüglich des diabetischen Spätsyndroms und der bekannten Komplikationen des Diabetes erfolgten bei entsprechendem Verdacht.

Ambulante Kontrollen führten wir nach Klinikentlassung zunächst in mehrwöchigen, später je nach Stoffwechsellage in mehrmonatigen Abständen durch. Wir möchten hier für die Mithilfe der Hausärzte bei der ambulanten Nachbeobachtung der Pat. und besonders für die Überlassung außerhalb erhobener Befunde danken.***) Der vom Vortag in drei Portionen gesammelte Harn wurde mitgebracht. Blutzuckerentnahmen erfolgten wie bei stationären Patienten, jedoch um 24 Uhr nur ausnahmsweise, die Kinder wurden dann über Nacht

*) Hersteller: Novo Terapeutisk Laboratorium A/S, Kopenhagen. Vertretung in Deutschland: Novo Industrie GmbH, Pharmaceutika, Mainz.

**) Diese Tab. konnten nicht mit abgedruckt werden; sie werden auf Anforderung von den Verff. zugesandt.

***) Dr. K. O. Helbron, Chefarzt, Städt. Krankenhaus Bremen-Hemelingen, Dr. E. Klemm, Chefarzt, Kinderklinik Brauel/Zeven; Dr. W. Franke, Dr. H. Germann, Dr. K. H. Ley, Dr. G. Müller-Habenhausen, Dr. E. Noltenius, Dr. R. Ralfs, Dr. E. Ricklefs, Dr. W. Riede, Dr. Ruempler, Dr. H. Wehselau, Bremen; Dr. F. Vehring, Syke.

dabehalten. Außerdem wurden Körpergröße und -gewicht kontrolliert; Fundusuntersuchung einmal im Jahr. Bei unbefriedigender Stoffwechsellage ohne Azidose wurde eine diätetische Korrektur oder eine Erhöhung der Insulindosis, evtl. auch eine Änderung des Mischungsverhältnisses der IZS vorgenommen und eine kurzfristige ambulante Kontrolle vereinbart. Auf diese Weise war es meist möglich, stationäre Neueinstellungen zu vermeiden.

Bewertung der Einstellung. Der kindliche Diabetes darf — nach allgemeiner Ansicht — als gut eingestellt bezeichnet werden, wenn körperliches Gedeihen und Wohlbefinden gewährleistet sind, Stoffwechselentgleisungen vermieden werden können und eine gute Kohlenhydratbilanz sowie geringe Blutzuckertagesschwankungen vorliegen. Da die erstgenannten Punkte erst nach längerer Verlaufsbeobachtung zu beurteilen sind, werden im allgemeinen Kohlenhydratbilanz und BZ-Tagesschwankungen zunächst allein für die Bewertung herangezogen. Dies geschieht in nicht ganz einheitlicher Weise.

Als gute Einstellung möchten wir eine Harnzuckerausscheidung nicht über 20 g täglich, eine Blutzuckerschwankung nicht über 125 mg% im Sinne einer B-Reaktion und Nüchternblutzucker bis 200 mg% ansehen. Als ausreichende Einstellung kann eine Glykosurie bis 40 g täglich, eine Blutzuckerschwankung bis 150 mg% und ein Nüchternblutzucker bis 250 mg% angesprochen werden. — Als ungenügend muß eine Einstellung gewertet werden, wenn die Mehrzahl der Merkmale einer ausreichenden Einstellung nicht mehr erfüllt ist, insbesondere wenn die Glykosurie konstant zu hoch ist. — Wir schließen uns damit im wesentlichen den von anderer Seite mitgeteilten Bewertungen an (*Engleson* [2], *Falk* [3], *Spiess* [13], *Bertram* [1]).

Schweregrad des Diabetes. Leichte Fälle, die über längere Zeit nur mit Diät oder einer geringen Insulinmenge behandelt werden können, gab es in unserem Krankengut nicht; sie dürften im Kindesalter auch kaum vorkommen. Für die Abgrenzung von schweren und mittelschweren Fällen wird bei Erwachsenen meist ein Insulinbedarf von über bzw. unter 40 E. herangezogen. Im Kindesalter kann eine solche Abgrenzung nicht starr durchgeführt werden, der Grad der Stoffwechsellabilität ist wichtiger.

2. **Allgemeine Beobachtungen bei Anwendung der IZS.** — Die einmalige Injektion lassen wir 30 Min. vor dem ersten Frühstück vornehmen, obgleich erst eine Stunde später eine wesentliche Insulinwirkung zu erwarten ist. Dabei beobachteten wir auch bei unseren Patienten häufiger die bekannte initiale Hyperglykämie ein bis zwei Stunden nach dem ersten Frühstück. Sie scheint uns aber relativ bedeutungslos im Vergleich zu der Gefahr hypoglykämischer Reaktionen bei größerem Abstand zwischen Insulininjektion und erster Mahlzeit.

Kürzlich erlitt ein Jugendlicher, der zu Hause Insulin gespritzt hatte und erst an der Arbeitsstätte frühstücken wollte, unterwegs einen hypoglykämischen Schock, etwa 45 Min. nach der Lente-Injektion.

Die in den frühen Nachmittagsstunden zu erwartende stärkste Wirkung des Lente-Insulins — Überschneidung der Wirkung von Semilente und Ultralente — fällt im Einzelfall zeitlich und graduell verschieden aus. Sie erfordert eine Erkennung durch BZ-Bestimmungen und eine dementsprechende Aufteilung der Kohlenhydrate. Während in der Regel bei den Schulkindern die Zeit des Mittagessens (13—14 Uhr) gut mit dem Wirkungsmaximum des Lente-Insulins übereinstimmt, beobachteten wir gelegentlich bei Kleinkindern, die das Mittagessen zu früh bekamen oder die Kaffeemahlzeit im Spiel vergaßen, hypoglykämische Reaktionen. Einige Patienten zeigten dagegen mittags und am frühen Nachmittag zu hohe Blutzuckerwerte. — Grundsätzlich haben wir das im Lente-Insulin vorliegende Mischungsverhältnis erst dann geändert, wenn diätetische Maßnahmen nicht ausreichten, um unbefriedigende BZ-Werte zu korrigieren. Letzteres war der Fall bei einigen Patienten mit individueller A- oder C-Reaktion.

Folgendes Vorgehen erwies sich als praktisch: War nur eine geringe Verstärkung der Semilente- oder Ultralente-Komponente erforderlich, ließen wir Lente und den gewünschten Zusatz rezeptieren. Die Patienten bzw. ihre Eltern lernten schnell, z. B. 30 E. Lente und 6 E. Semilente nacheinander mit der gleichen Insulinspritze aufzuziehen. Es erscheint uns bei diesem Beispiel schwieriger, dem Patienten je ein Fläschchen Semilente und Ultralente in die Hand zu geben und ihn 15 E. von ersterem und 21 E. von letzterem aufziehen zu lassen, was einem gleichen Mischungsverhältnis entspricht. Wird aber ein größerer Zusatz von Semilente zu Lente gewünscht, hat man praktisch meist ein Mischungsverhältnis von Semilente und Ultralente zu gleichen Teilen und sollte es auch so rezeptieren. Traut man schließlich dem Patienten oder seinen Angehörigen das getrennte Aufziehen zweier Insulinsorten nicht zu, kann die Mischung durch den Apotheker geschehen.

Nebenwirkungen: Bei einem Kind wurde während einiger Wochen nach der Umstellung von Depot-Insulin auf IZS ein minutenlanges Brennen an der Injektionsstelle angegeben. Ein Insulinlipom wurde in zwei Fällen, eine Lipodystrophie ebenfalls in zwei Fällen beobachtet; diese Kinder spritzten lange Zeit am gleichen Ort. Allgemeine allergische Erscheinungen traten nicht auf.

Vorgehen bei Ersteinstellungen auf IZS. — Die Ersteinstellungen Neuerkrankter wurden stets stationär durchgeführt. Die Patienten erhielten zuerst Altinsulin, bis eine befriedigende Stoffwechsellage bei abgeschlossenem Diätaufbau erreicht war. Danach Übergang auf eine Injektion Lente in meist gleicher Einheitenzahl von einem auf den anderen Tag. Während der nun folgenden meist erheblichen Verringerung des Insulinbedarfs bauten wir die Lente-Dosis vorsichtig ab, bis die erwünschte geringe Restglykosurie bei normo- oder leicht hyperglykämischen BZ-Werten erreicht war. Nach Klinikentlassung wurde die erste ambulante Nachuntersuchung kurzfristig vorgenommen.

Bei Umstellung von anderen Insulinen mit Depotwirkung auf IZS wurde vorher Stoffwechselgleichgewicht mit dem bisher angewandten Insulinpräparat angestrebt. Falls dies nicht erreicht werden konnte, gaben wir Altinsulin dazu oder gegebenenfalls nur Altinsulin. Anschließend wiederum von heute auf morgen Übergang auf eine Lente-Injektion in meist gleicher Einheitenzahl. Evtl. spätere Dosisänderungen wurden noch vorsichtiger als bei Ersteinstellungen vorgenommen. Vor Klinikentlassung hielten wir eine mehrtägige Beobachtung bei der zuletzt gewählten Insulindosis für notwendig. Eine ebenso scharfe Einstellung wie bei Neuerkrankten dürfte in der Regel weder erreichbar noch erwünscht sein.

Vorgehen bei interkurrenten Erkrankungen und Stoffwechselentgleisungen. — Stärkere Stoffwechselschwankungen bzw. -entgleisungen bei interkurrenten Erkrankungen waren in unserem Krankengut unter IZS nicht häufiger als unter anderen Insulinen. Bei einer stärkeren Hyperglykämie und Glykosurie ohne Azidose genügten in der Regel ein oder mehrere Hafer- bzw. Reis-, Obst-, Gemüse-Tage mit Reduktion der IZS-Dosis meist um ein Drittel bzw. um die Hälfte. Bestand eine leichte Azidose, wurde im allgemeinen während weniger Tage Altinsulin in kleinen Einzeldosen zusätzlich zur vollen IZS-Dosis gegeben. Bei jeder stärkeren Azidose wurde die IZS-Behandlung unterbrochen und mit Altinsulin behandelt, bis das Stoffwechselgleichgewicht wieder eingetreten war. Bei hypoglykämischen Reaktionen — bis zum Schock — genügte reichliche Traubenzuckerzufuhr, eine Unterbrechung der IZS-Behandlung war nicht erforderlich. Eine Verringerung der IZS-Dosis ist im allgemeinen nicht sofort möglich, da nach hypoglykämischen Reaktionen der Stoffwechsel gewöhnlich besonders labil ist. U. U. ist sogar eine vorübergehende Erhöhung der Insulindosis nötig. — Daß interkurrente Erkrankungen möglichst in der Klinik und besonders intensiv behandelt werden sollen (z. B. frühzeitige bzw. prophylaktische Gabe von Antibiotika), versteht sich wohl von selbst.

3. **Ergebnisse bei den auf IZS umgestellten Patienten.** — 17 Pat. wurden auf IZS umgestellt. Ihr Krankheitsverlauf ist in Tab. 1**) aufgeführt und in Abb. 1 graphisch dargestellt. In der Zeit vom Erkrankungsbeginn bis zur Umstellung, d. h. innerhalb 1—13 Jahren, waren nur zwei Kinder von Stoffwechselentgleisungen verschont geblieben. Die Entgleisungen

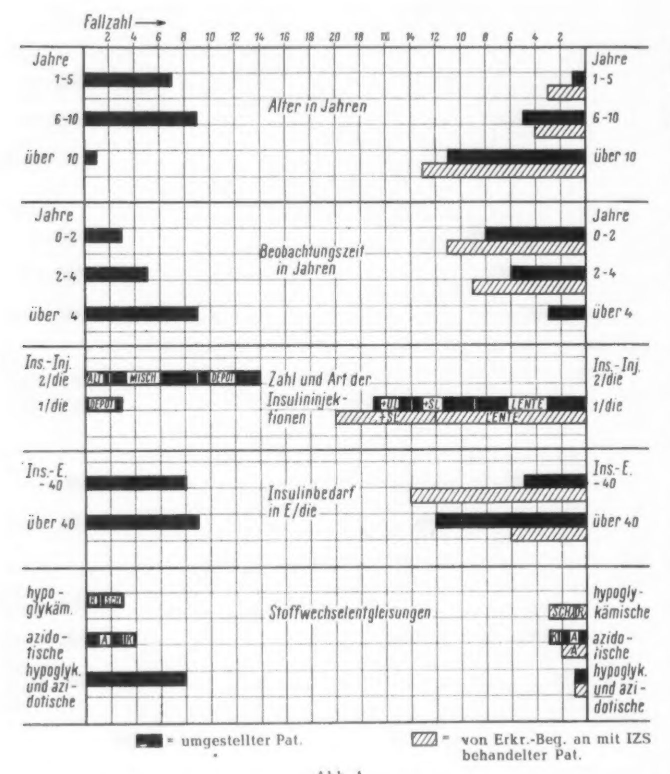


Abb. 1

Alt = Altinsulin. Misch = Mischinsulin. Depot = Depotinsulin. + UL = Zusatz von Ultralente zu Lente. + SL = Zusatz von Semilente zu Lente. R = hypoglykäm. Reaktion. Sch = hypoglykäm. Schock. A = Azidose. K = Koma.

Linke Hälfte der Tabelle: Daten der 17 Pat. vor der Umstellung auf IZS.

Rechte Hälfte der Tabelle: Daten dieser 17 Pat. nach der Umstellung; außerdem Daten der 20 von Anfang an mit IZS behandelten Pat.

Das Alter bezieht sich bei den umgestellten Pat. auf den Erkrankungsbeginn (linke Hälfte der Tabelle) und auf den Zeitpunkt der Umstellung (rechte Hälfte der Tabelle), bei den IZS-Ersteinstellungen auf den Erkrankungsbeginn. — Die Beobachtungszeiten unter verschiedenen Insulinen (linke Tabellenhälfte) sind den Beobachtungszeiten unter IZS (rechte Tabellenhälfte) gegenübergestellt. — Anzahl und Art der Insulininjektionen unmittelbar vor der Umstellung sind in der linken Tabellenhälfte, die Art der einmaligen IZS-Injektion zur Zeit der letzten Kontrolle in der rechten Tabellenhälfte aufgeführt. — Der Bedarf an verschiedenen Insulinen (linke Tabellenhälfte) ist dem Bedarf an IZS anläßlich der letzten Kontrolluntersuchung (rechte Tabellenhälfte) gegenübergestellt, um den Schweregrad des Diabetes zu zeigen. — Die Stoffwechselentgleisungen bis zur Umstellung (links) sind denen nach der Umstellung (rechts) sowie denen unter IZS-Therapie von Anfang an gegenübergestellt.

kamen bei allen Insulinarten vor, Schocks vorwiegend bei mehreren Altinsulininjektionen täglich oder bei Präparaten mit geringem Depoteffekt, schwere Azidosen mehr bei einmaliger Injektion von Depotinsulinen. Es muß jedoch betont werden, daß viele Pat. auch längere Zeit eine ausgeglichene Stoffwechsellage hatten und die körperliche Entwicklung fast stets altersgemäß verlaufen war. Bemerkenswert ist, daß bei der Mehrzahl der Patienten nach verschieden langer Zeit von einer auf zwei tägliche Insulininjektionen übergegangen werden mußte. Trotzdem war die Stoffwechsellage nur bei einem Teil befriedigend. Zur Zeit der Umstellung auf IZS bestand bei 13 Pat. ein schwerer, bei den übrigen ein mittelschwerer Diabetes. In 10 Fällen spielte eine unbefriedigende Stoffwechsellage die Hauptrolle für die Umstellung, bei den übrigen war der Wunsch nach einer täglichen Injektion der Hauptgrund. Diese Umstellung gelang in allen Fällen, die Insulinmenge blieb im allgemeinen gleich. Nur bei einigen Patienten, die kurz zuvor eine Stoffwechselstörung hatten, war eine deutliche Dosiserhöhung nötig. Bei 4 Pat. haben wir eine selbstgewählte Mischung von Semilente und Ultralente angewandt, alle übrigen wurden zunächst auf Lente eingestellt. Eine vermehrte Glykosurie wurde unmittelbar nach der Umstellung nicht selten beobachtet, sie ging meist spontan in wenigen Tagen zurück. Die Stoffwechsellage aller 17 Patienten bei Klinikentlassung geht im einzelnen aus Tab. 2**) hervor. Sie war bei 10 Pat. gut, bei den übrigen 7 ausreichend. Unter den gut eingestellten Kindern befanden sich 6, die vorher eine starke Stoffwechsellabilität hatten.

Der Krankheitsverlauf nach Umstellung auf IZS umfaßt bisher einen Zeitraum von 1—4½ Jahren, abgesehen von 3 erst kürzlich umgestellten Pat. Schwere Stoffwechselentgleisungen wurden nur bei 2 Kindern beobachtet, einmal ein Schock bei einem Kind, das seit Erkrankungsbeginn zu hypoglykämischen Reaktionen neigt, und einmal ein Präkoma bei einem Kind, das von jeher eine Azidoseneigung hatte.

Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei den meisten Patienten die Erkrankungsdauer bis zur Umstellung auf IZS länger war als danach. Vergleicht man jedoch etwa gleichlange Zeiträume, so war die Anzahl der Zwischenfälle nach der Umstellung auf IZS geringer.

Die Stoffwechsellage blieb auch bei längerer Anwendung der IZS im allgemeinen ausgeglichen. Nach den letzten Nachuntersuchungsbefunden konnten 6 Pat. als gut und 10 als ausreichend eingestellt angesehen werden. Bei 5 Pat. waren wir im Laufe der Nachbeobachtung von Lente auf ein anderes Mischungsverhältnis der IZS übergegangen.

In 2 Fällen konnte durch Erhöhung des Semilente-Anteiles ein C-Typ in einen B-Typ verwandelt werden, bei einem Kind durch Erhöhung des Ultralenteanteiles ein A-Typ in einen B-Typ. Zwei Kinder mit einem Brittle-Diabetes ließen sich durch Erhöhung von Ultralente in ihrer Reaktionsart nicht beeinflussen. Bei einem Patienten dagegen wurde die von vornherein gewählte Verstärkung des Ultralenteanteiles unter häuslichen Bedingungen wieder fallengelassen.

Bezüglich der Spätkomplikationen ist zu sagen, daß die 4 Pat. mit einer Diabetesdauer von über 10 Jahren bisher keine sicheren Anhaltspunkte bieten.

4. **Ergebnisse der IZS-Behandlung bei Neuerkrankten.** — Es handelt sich um 20 Kinder (11 weiblich und 9 männlich) im Alter von 2—15 Jahren. Sie wurden als Neuerkrankte zwischen Mai 1955 und Februar 1959 bei uns aufgenommen. Die Einstellung auf IZS erfolgte nach einer Vorperiode klassischer Behandlung (s. S. 1220), deren Dauer durchschnittlich 1—2 Wochen betrug. Mit Ausnahme von 2 Pat., die Semilente und Ultralente im Mischungsverhältnis 1:1 bekamen, wurden alle Kinder mit Lente-Insulin entlassen. Die Einstellung war bei Klinikentlassung bei 15 Kindern als gut, bei den übrigen 5 als ausreichend zu bezeichnen. — Die Nachbeobachtungszeit beträgt bei 16 Pat. 1—4 Jahre, 4 Pat. wurden erst kürzlich eingestellt. Die nur wenigen Stoffwechselentgleisungen sind in der Abb. angegeben, besonders ist die geringe Anzahl von schweren Azidosen hervorzuheben, ein Koma trat nur zweimal durch äußere Gründe auf. Das Gedeihen aller Kinder war gut und stand kaum dem gesunder Kinder nach. Bei regelmäßigen ambulanten bzw. selten stationären Kontrollen wurde eine überwiegend gute Einstellung bei 12 Pat. und eine ausreichende bei 4 Pat. festgestellt. Zu erwähnen ist, daß bei 7 Pat. die anfängliche Einstellung auf Lente zugunsten anderer IZS-Mischungen verlassen wurde; bei keinem Pat. erwies es sich als notwendig, die IZS-Behandlung mit einer Injektion aufzugeben.

Bei 4 Patienten wurde durch Erhöhung des Semilenteanteiles eine Umwandlung eines C-Typs in einen B-Typ erreicht. Bei einem 5. Patienten gelang dieses nur unvollständig. Ein Kleinkind mit Brittle-Diabetes konnte durch vermehrte Zugabe von Semilente in seinem Reaktionstyp nicht geändert werden. Lediglich die abendliche Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen hörte auf.

Besonders erwähnen möchten wir, daß bei dem Kind R. K. (5) nach 1½j. Diabetesdauer eine doppelseitige, vorwiegend exsudative, kavernisierende Lungentuberkulose auftrat. Während der 1j. tuberkulostatischen Behandlung konnte der Diabetes mit einer täglichen IZS-Injektion von maximal 90 E. (meist Semilente und Ultralente 1:1) im Gleichgewicht gehalten werden. Jetzt ist die Patientin mit einer indurierten Obergeschoßtuberkulose links wieder in ambulanter Behandlung und mit 40 E. Lente unter häuslichen Bedingungen gut eingestellt.

5. **Insulinbedarf.** — Wenn man den Insulinbedarf der zunächst mit anderen Insulinen behandelten und später auf IZS umgestellten Kinder miteinander vergleicht, so ergibt sich folgendes: Offenbar erhöhte sich der Insulinbedarf in erster Linie in Abhängigkeit vom Lebensalter und von der Krankheitsdauer, während die Art des Insulinpräparates anscheinend keine Rolle spielte. Lag der Erkrankungsbeginn im Kleinkindesalter, wur-

den im allgemeinen unter 20 E. — bei der Mehrzahl unter 10 E. — benötigt. Nach einer Krankheitsdauer von maximal 7 Jahren, d. h. bei Erreichen der Präpubertät, überschritt der Insulinbedarf die 40-E.-Grenze. Bei Erkrankungsbeginn im frühen Schulalter wurden im allgemeinen 20—30 E. benötigt, nach mehreren Krankheitsjahren, wiederum in der Präpubertät, waren mindestens 40 E. erforderlich. Nach Erreichen der Pubertät wurde in der Regel kein weiterer Anstieg des Insulinbedarfes mehr beobachtet, gelegentlich sogar ein Rückgang. — Die von vornherein auf IZS eingestellten Kinder zeigten hinsichtlich des Insulinbedarfes ein sehr ähnliches Verhalten. Häufiger erhöhten wir die IZS-Menge etwas rascher anläßlich der bei dieser Patientengruppe sehr zahlreichen ambulanten Stoffwechselkontrollen.

Schlußfolgerungen: Nach unseren Beobachtungen lassen sich alle neuerkrankten diabetischen Kinder auf eine tägliche IZS-Injektion einstellen. In der Regel eignet sich Lente-Insulin am besten, nur selten wird von Anfang an eine andere IZS-Mischung vorteilhafter sein. Diese Behandlung läßt sich jahrelang mit gutem oder zumindest ausreichendem Erfolg durchführen, wenn die Diätvorschriften eingehalten und regelmäßige Stoffwechselkontrollen durchgeführt werden. In manchen Fällen hat sich in unserem Krankengut im weiteren Krankheitsverlauf der Reaktionstyp des Diabetes geändert, so daß ein Übergang von Lente auf eine selbstgewählte IZS-Mischung notwendig wurde. Schwere Stoffwechselentgleisungen waren selten. Noch längere Nachbeobachtungen sind allerdings erforderlich, um feststellen zu können, ob Stoffwechselentgleisungen unter IZS seltener als unter anderen Insulinen mit Depotwirkung sind.

Eine Umstellung von anderen Depotinsulinen auf IZS erscheint uns indiziert, wenn die Stoffwechsellage unbefriedigend geworden ist, oder wenn 2 Insulininjektionen täglich zugunsten einer einzigen Injektion aufgegeben werden können. Vom Versuch dieser Umstellung braucht man u. E. kein Kind auszuschließen. Weder eine sehr labile Stoffwechsellage noch ein hoher Insulinbedarf sind Gegenindikationen. Daß selbst bei Pat. mit labiler Stoffwechsellage unter 2 Injektionen eines Depot-, Misch- oder Kombinationsinsulins die Umstellung auf eine IZS-Injektion gelang, mag an dem andersartigen Wirkungsspektrum von Lente-Insulin bzw. an der Möglichkeit liegen, eine dem Reaktionstyp des Pat. angepaßte IZS-Mischung zu geben. Wir wandten solche Mischungen bei den länger kranken Pat. häufiger als bei den neuerkrankten an. Die Resultate bei den umgestellten Pat. waren erwartungsgemäß nicht ganz so gut, jedoch auch bei mehrjähriger Nachbeobachtung zumindest noch ausreichend.

Eine vergleichende Betrachtung des Insulinbedarfes zeigt, daß unter Behandlung mit fast allen gebräuchlichen Insulinpräparaten die Insulinmenge mit dem Lebensalter und der Diabetesdauer bis zur Pubertät stetig ansteigt, offenbar auf Grund der endogen bestimmten Progredienz des kindlichen Insulinmangeldiabetes. Eine rechtzeitige Erhöhung der Insulindosis ist u. E. daher mit entscheidend für die Verhütung von Stoffwechselentgleisungen.

Wenn trotzdem Stoffwechselentgleisungen auftreten, mit denen man beim kindlichen Diabetes immer rechnen muß, sollte die IZS-Behandlung nicht sofort aufgegeben werden. Man sollte zunächst eine klinische Neueinstellung mit IZS — evtl. in anderer Mischung — versuchen. Den großen psychologischen Vorteil einer einzigen täglichen Injektion sollte man nur dann aufgeben, wenn sich diese Neueinstellung als nicht möglich erweist.

Schrifttum: 1. Bertram, F. u. a.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 28. — 2. Engleson, G.: Nord. Med., 50 (1953), S. 1008. — 3. Falk, W.: Med. Klin., 49 (1954), S. 1615. — 4. Ferguson, A. W.: Arch. Dis. Childh.; 29 (1954), S. 436. — 5. Gerritzen, F.: Brit. med. J. (1953), S. 1030. — 6. Gurling, K. J. u. a.: Brit. med. J. (1955), S. 71. — 7. Hallas-Møller, K. u. a.: Ugeskr. Laeg., 113 (1951), S. 1761. — 8. Hallas-Møller, K. u. a.: Dan. med. Bull. (1954), S. 132. — 9. Lussky, R. A. u. a.: Diabetes, 5 (1956), S. 7. — 10. Rechenberg, H. K.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 275. — 11. Robertson, S. E. J.: Med. J. Austr., 43 (1956), S. 218. — 12. Seelemann, K.: Medizinische, 25 (1955), S. 922. — 13. Spiess, H.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1170. — 14. Swoboda, W. u. E. Zweymüller: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 231. — 15. Thorn, G. W.: zit. b. Rechenberg. — 16. Wolff, O. H. u. T. G. Maddison: Brit. med. J. (1955), S. 413.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. Erwin Eckler u. Dr. med. Ilse Koch, Kinderklinik der Städt. Krankenanstalten, Bremen.

DK 616.379 - 008.64 - 053.2 - 085.361.37

FRAGEKASTEN

Frage 114: Ist eine paroxysmale Tachykardie (schnelle Form der absoluten Arrhythmie, anfallsweise auftretend) ebenfalls geeignet zur Behandlung mit Rhythmochin? Genauer: Ist Rhythmochin ohne Gefahr anwendbar bei Anfällen, die im Verlauf dieser Krankheit ausgelöst werden (60). Patientin leidet seit etwa 6—7 Jahren unter anfallsweise auftretender Tachykardie, dabei absolute Arrhythmie mit erheblichem Pulsdefizit [bis 1:2]. Die Digitoxin-Therapie konnte die Anfälle nicht unterdrücken, aber die anfallsfreien Intervalle verlängern. Ekg in der anfallsfreien Zeit ohne wesentlichen krankhaften Befund).

Antwort: Es handelt sich offenbar um eine „schnelle Form der anfallsweise auftretenden — paroxysmalen — absoluten Arrhythmie mit gehäuften frustranen Kontraktionen". Derartige **Tachyarrhythmien** können kardialer und extrakardialer Genese sein. Zweifelsohne liegen ihnen aber in der weit überwiegenden Zahl der Fälle organische Herzerkrankungen zugrunde. Extrakardiale endogene (psychische und vegetative Übererregbarkeit, Hyperthyreose, Fokaltoxikose, chronische Infekte, Oberbaucherkrankungen u. a., Zwerchfellhernien usw.) und exogene (Anstrengungen, Aufregungen, Genußgifte, „Digitalisüberdosierung") Schädigungen können zwar ausnahmsweise auch am organisch gesunden Herzen eine absolute Arrhythmie auslösen. Im allgemeinen spielen sie jedoch lediglich eine anfallsprovozierende Rolle.

Immerhin sind extrakardiale Schädigungen somit bei allen paroxysmalen absoluten Arrhythmien — ursächlich oder mitverursachend — beteiligt. Die Therapie sollte diese Faktoren demnach in jedem Falle berücksichtigen und nach Möglichkeit ausschalten. Als sehr wertvoll hat sich dabei die psychische und vegetative Sedierung, für die wir Luminal und Prominal bevorzugen, erwiesen. Weiterhin ist es wichtig, nach einer Hyperthyreose — die manchmal klinisch schwer erkennbar ist und sich hin und wieder lediglich in kardialen Rhythmusstörungen und Grundumsatzsteigerungen manifestiert — zu fahnden.

Im vorliegenden Fall wird man trotz des während der anfallsfreien Zeit unauffälligen Elektrokardiogramms schon im Hinblick auf das Alter der Patienten annehmen müssen, daß beim Zustandekommen der Rhythmusstörung eine organische, am ehesten arteriosklerotische Herzmuskelerkrankung maßgeblich beteiligt ist. Eine Glykosidmedikation ist damit indiziert und sollte beibehalten werden.

Wenn es auf diese Weise nicht gelingt, das Auftreten der paroxysmalen Attacken zu verhindern, ist die zusätzliche Anwendung von Chinidin und Procainamid — etwa in Form des Kombinationspräparates **„Rhythmochin"** — durchaus gerechtfertigt und erfolgversprechend.

„Rhythmochin" kann in solchen Fällen in Dosen von 5×1 bis 5×2 Dragées pro die zur Kupierung der Anfälle versucht werden. Vorzuziehen ist jedoch eine prophylaktische Behandlung mit dem Ziel, die „Reizbarkeit" des Myokards herabzusetzen, die Flimmerbereitschaft des Herzens zu dämpfen und damit dem Auftreten der Paroxysmen vorzubeugen. Und zwar würden wir empfehlen, zusätzlich zu einer ausreichenden Digitalismedikation zunächst 6 Wochen lang fünfmal täglich ein Dragée Rhythmochin zu geben. Falls während dieser Zeit keine Rhythmusstörungen auftreten, kann die Dosis versuchsweise

auf 2 oder 3 Dragées pro die reduziert werden. Es bestehen keine Bedenken, diese Therapie über lange Zeit, u. U. über Monate oder Jahre, fortzusetzen.

Die kombinierte Chinidin-Procainamid-Anwendung ist nach den an unserer Klinik bei der Behandlung ähnlich gelagerter Rhythmusstörungen gemachten Erfahrungen selbst bei schweren organischen Herzschädigungen relativ gefahrlos und gut verträglich, soweit nicht individuelle Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Schwindel, Ohrensausen, Sehstörungen, gastrointestinale Beschwerden oder Hauterscheinungen, auftreten.

Das Risiko dieser Medikation ist bei der angegebenen Dosierung (1 Dragée Rhythmochin enthält 0,1 Chinidin. purum, 0,05 Procainamid und 0,03 Extr. Crataegi) sicher sehr gering. Trotzdem ist es selbstverständlich erforderlich, ernsthaften Schädigungen durch Nebenwirkungen der Drogen durch regelmäßige Blutdruckmessungen, EKG-Überwachung und Blutbild-Kontrollen vorzubeugen.

Schrifttum: Stepp, W.: Med. Klin., 14 (1959), S. 644. — Schmidt-Voigt, J.: Med. Klin., 31 (1958), S. 1321. — Voit, K., Seckfort, H. u. Eichler, O.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 851. — Overkamp, H.: Münch. med. Wschr., 178 (1959), S. 746; „Über die Behandlung des frischen Koronarinfarktes mit Chinidin und Procainamid, Medizinische im Druck.

Dr. med. *H. Overkamp*, Oberarzt der Medizinischen Klinik, Städt. Krankenanstalten Solingen

Frage 115: Wie sind die Therapieaussichten bei Parapsoriasis *Habermann-Mucha?*

Diagnose durch Autorität (Prof. *Schreus*) bestätigt. 25j. Patientin. Bisherige Decortintherapie nicht überzeugend. Rezidive.

Antwort: Die Parapsoriasis *Habermann-Mucha* — zweckmäßiger als **Pityriasis (Parapsoriasis) lichenoides et varioliformis acuta** bezeichnet — dürfte eine hämorrhagisch-nekrotisierende Variante *(Schuermann)* der Parapsoriasis guttata sein. Während die Parapsoriasis guttata als Effloreszenz eine stecknadelkopf- bis linsengroße, flache, rötlich tingierte, mit einer deckelartigen Schuppe versehene Papel aufweist, herrschen bei der Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta linsengroße, papulo-nekrotische, z. T. auch bläschenförmig und hämorrhagisch abgewandelte Effloreszenzen vor, so daß das klinische Bild leicht mit Varizellen verwechselt werden kann.

Das Leiden verläuft in Schüben, deren Dauer selten länger als 4—6 Wochen beträgt. Die Schwierigkeiten bei der Therapie bestehen weniger in der Beseitigung der gerade vorhandenen Veränderungen als vielmehr in der Verhinderung weiterer Schübe. Letzteres ist nach den bisher in der Literatur vorliegenden Erfahrungen mit keiner therapeutischen Maßnahme möglich; Spontanheilungen kommen jedoch vor. Von den zahlreichen Behandlungsvorschlägen zur rascheren Beseitigung des bestehenden Schubes (Penicillin, Schwitzbäder mit Pilocarpinmedikation, direkte und indirekte Röntgenbestrahlungen, Vitamin D_2, Lichttherapie) dürfte nur der UV-Bestrahlung *(Kimmig* u. *Wiskemann)* sowie gelegentlich der Vitamin-D_2-Verabreichung *(Marchionini* u. *Nasemann)* eine gewisse Bedeutung zukommen. Die Dosierung des Vitamins D_2 (nach Prüfung der Nierenfunktion!) soll nur ca. 1/3 der Charpy-Dosierung beim Lupus vulgaris entsprechen — also etwa dreimal 5—7 mg pro Woche betragen. Bei höheren Dosierungen sind Herdreaktionen mit deutlicher Verschlechterung *(Spier* u. *Schirren)* möglich. Die bei der Parapsoriasis guttata gelegentlich bewährte Lokalanwendung stark reduzierender Substanzen (Chrysarobin, Cignolin) in Salben- oder Pastenform ist für die hämorrhagisch-nekrotische Form nicht zu empfehlen.

Priv.-Doz. Dr. *C. G. Schirren*, Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Das zweite Schilddrüsenhormon und seine Derivate

von MARIA BLOHMKE

Das allgemeine Interesse an dem zweiten Schilddrüsenhormon l-3,3',5-Trijodthyronin und seinen Derivaten hat in den letzten beiden Jahren weiterhin zugenommen und damit auch der Umfang des Schrifttums. So erschien es erforderlich und nützlich, eine zweite Zusammenstellung der entsprechenden Publikationen vorzunehmen, um einen schnellen Überblick über dieses Gebiet zu ermöglichen. Die folgende Übersicht ist als Fortsetzung einer vor zwei Jahren erschienenen Arbeit gedacht *(Blohmke* 1957) und ist in drei große Gebiete gegliedert:

I. Verteilung von exogen zugeführten markierten Substanzen im Gewebe und ihr Abbau im Stoffwechsel.

II. Wirkung von l-3,3',5-Trijodthyronin und seinen Derivaten in vitro und in vivo.

III. Möglichkeiten der klinischen Anwendung von l-3,3',5-Trijodthyronin und seinen Derivaten:

a) Wirkung an euthyreoiden Personen. Schilddrüsenfunktionstest.

b) Behandlung verschiedener Formen der Schilddrüsenunterfunktion sowie des Hypometabolismus und ihrer Folgezustände.

c) Beeinflussung der Hypercholesterinämie und der Adipositas.

Folgende Abkürzungen werden im Text für die verschiedenen Substanzen gebraucht: l-3,3',5-Trijodthyronin = T_3, l-3,3',5-Trijodthyroessigsäure = Triac, l-Thyroxin = T_4, l-Tetrajodthyroessigsäure = Tetrac.

I. Verteilung von exogen zugeführten markierten Substanzen im Gewebe und ihr Abbau im Stoffwechsel

Über die Lokalisation von markiertem T_3 berichten *Ford u. Mitarb.* (1958 I) und *Taurog u. Mitarb.* (1956 II). *Ford* sah am Meerschweinchen nach intravenöser Gabe von markiertem T_3 die Substanz zuerst im Gehirn und in seinen Kerngebieten und am konzentriertesten in den neurosekretorischen Bezirken. Im Hypophysenvorderlappen fand sich deutlich mehr radioaktives Material als im Hinterlappen. *Taurog*, der seine Untersuchungen an Kaninchen und Hunden durchführte, beobachtete, daß markiertes T_3 in alle Teile des Gehirns sehr viel schneller eindringt als T_4. Die Konzentration im Hypophysenhinterlappen lag 40- bis 50mal höher als die Plasmawerte. *Courrier u. Mitarb.* (1957) und *Ford u. Mitarb.* (1958 II), die ebenfalls das Kaninchen zu ihren Untersuchungen verwendeten, beobachteten eine wesentlich stärkere Konzentration von T_3 im Hinterlappen im Vergleich zum Vorderlappen. Außerdem fand sich sehr viel T_3 im Hypothalamus.

Über die Verteilung von markierter Triac im Gehirn des Kaninchens führten ebenfalls *Courrier u. Mitarb.* (1956 II, III) Bestimmungen durch. Triac wird von der Hypophyse nur in sehr geringer Menge aufgenommen im Gegensatz zu T_3, und im Hypothalamus konnten keine Spuren von Triac nachgewiesen werden.

Ford u. Mitarb. (1957) bestimmten den Gehalt verschiedener Organe des Meerschweinchens an markiertem Jod nach Injektion von markiertem T_3 in die Vena jugularis externa. Radiojod fand sich in der Nierenrinde, im Leberparenchym, im Alveolargewebe der Lunge, in der roten Pulpa der Milz sowie in der Herz-, Skelett- und glatten Muskulatur, außerdem in der Nebennierenrinde, Ovariengranulosa und im Corpus-luteum-Gewebe, im serösen Gewebe der Speicheldrüsen, serösen und azinären Pankreas und in der Prostata, der Mukosa des Magens, im Dünn- und Dickdarm, in der Gallenblase und in den ableitenden Harnwegen. Auch in den Haarfollikeln der Haut zeigte sich Radioaktivität und vermutlich auch im Sperma. *Larson u. Mitarb.* (1958) bestimmten die Gewebekonzentration von

Triac und T_3 nach intravenöser Applikation der markierten Substanzen bei der intakten Ratte. Es zeigte sich, daß T_3 die Gefäße schnell verließ und relativ hohe Konzentrationen in Niere, Leber, Herz und Muskel erreichte. Triac wurde auch schnell aus dem Plasma ausgeschieden, eine Kumulation in Muskel, Herz und Nieren konnte jedoch nicht gefunden werden. *Roche u. Mitarb.* (1956 II, III, VI, VII) fanden ebenfalls einen Unterschied in der Verteilung von Triac und T_3 nach Applikation der markierten Substanzen bei der thyreoidektomierten Ratte. Die Konzentration von T_3 in der Leber ist zunächst größer, sinkt aber relativ schnell ab, während Triac in geringerer Menge, aber über längere Zeit konzentriert wird. Diese Unterschiede scheinen nach Ansicht der Autoren auf das Fehlen eines enterohepatischen Kreislaufs von Triac hinzudeuten. 30 Minuten nach Applikation von Triac fanden sich die größten Radioaktivitäten außer in der Leber in der Niere und im Verdauungstrakt.

Über die Resorptionsverhältnisse von T_3 informierten sich *Barac u. Mitarb.* (1957 I) am Hund. T_3 wird im Duodenum ungeheuer schnell resorbiert. Es zeigten sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Resorptionsgeschwindigkeit von T_4.

Menschliche Erythrozyten und auch das Stroma von Erythrozyten nehmen in vitro radioaktives T_4 und T_3 auf bzw. binden es (*Crispell u. Mitarb.* [1956 I, II, 1957 I]). Dieser Vorgang wird durch menschliches Plasma gehemmt, ebenso durch Kälte. Menschliches Serumalbumin übt ebenfalls eine gewisse Hemmung aus, während γ-Globulin keinen wesentlichen Einfluß hat. Es wird angenommen, daß es sich hierbei um ein physikalisch-chemisches Phänomen handelt, das nicht direkt von den enzymatischen Prozessen der Erythrozytenatmung abhängig ist. Sehr ähnliche Untersuchungen führten *Hamolsky u. Mitarb.* (1957) durch. Auch sie prüften in vitro die Inkorporierung von Schilddrüsenhormonkomponenten durch menschliche Erythrozyten. Hierbei zeigte sich deutlich, daß die Erythrozyten von hyperthyreoiden Patienten wesentlich mehr markiertes T_3 aufnahmen als die Erythrozyten von hypothyreoiden Personen. Orale Applikation von Propylthiouracil bewirkte eine prompte Senkung der Aufnahme. In euthyreoidem Plasma lag die Aufnahme von T_3 von hyperthyreoiden Erythrozyten bei euthyreoiden Werten und umgekehrt. Demnach bestimmt der Zustand der Schilddrüsenfunktion des Plasmaspenders die Aufnahmefähigkeit der Erythrozyten.

Das Rattendiaphragma inkorporiert in vitro mehr markiertes T_4 oder T_3 aus dem Plasma von Patienten mit diffuser toxischer Struma als von Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion, wie *Freedberg u. Mitarb.* (1956) beobachten konnten. Ebenso nehmen menschliche Erythrozyten und Leukozyten in vitro mehr Radioaktivität von markiertem T_4 oder T_3 aus hyperthyreoidem als aus euthyreoidem Blut auf.

Den Einfluß von intakten Mitochondrien verschiedener Rattenorgane auf den Abbau von T_3 prüften *Larson u. Mitarb.* (1957); sie konnten zwei verschiedene Reaktionsabläufe feststellen: Intakte Nieren- und Lebermitochondrien dejodieren T_3, Herzmitochondrien wirken nur schwach dejodierend und Gehirnmitochondrien zeigen keinerlei Wirkung. Zerstörte Mitochondrien hatten dagegen ihre Fähigkeit zur Dejodierung vollkommen verloren. Die Umwandlung von T_3 zu Triac wurde mit intakten Lebermitochondrien erzielt. Dieser Vorgang ließ sich ebenfalls mit Nierenmitochondrien auslösen und blieb auch bei Auflösung der Mitochondrien erhalten. Herzmitochondrien waren schwach aktiv und Gehirnmitochondrien nicht mehr aktiv. *Tata u. Mitarb.* (1957 I, II, 1958) konnten zeigen, daß Ratten-, Hühner- und Hundegehirngewebe Substanzen besitzen, die T_4 und T_3 zu desaminieren und dejodieren imstande sind. Die Gehirnrinde verfügt über die höchste Konzentration an Dejodasen. Diese Systeme sind bei einem pH von 7.45 aktiv, werden jedoch durch Erhitzen auf 100° C inaktiviert. Quecksilberchlorid hemmt reversibel das dejodierende Enzym, während das desaminierende Enzym nicht beeinflußt wird. Unter diesen Bedingungen wurden die Propion- und Essigsäureanaloge von T_4 und T_3 gebildet. In Gehirn- und Muskelhomogenaten ist das dejodierende Enzym ebenfalls nachzuweisen, die desaminierende Aktivität fehlt dagegen dem Skelettmuskel. *Ruegamer u. Mitarb.* (1957) sowie *Béraud u. Mitarb.* (1957 I) stellten an Leberhomogenaten und Leberschnitten von Ratten die größte Dejodierungsaktivität für T_3 und T_4 fest. *Lissitzky u. Mitarb.* (1956) konnten nicht nur mit Leber-, sondern auch mit Pankreasextrakten eine bedeutende Dejodierung von T_3 und T_4 erzielen, die auch bei niedriger Temperatur oder nach mehrstündigem Kochen der Extrakte erfolgt. Es wird daher angenommen, daß dieser Vorgang nichtenzymatischer Natur ist. Die Umwandlung von T_4 und T_3 zu den entsprechenden Essigsäureanalogen in vitro konnten *Albright u. Mitarb.* (1956) und *Tomita u. Mitarb.* (1957) unter Einwirkung eines Enzymsystems aus Rattennierenmitochondrien beobachten.

Mit dem Abbau von T_3 in vivo beschäftigten sich ausführlich *Roche u. Mitarb.* (1955, 1956 I, II, III, 1957). Alle Untersuchungen wurden an der thyreoidektomierten Ratte ausgeführt. Nach Applikation von T_3 in physiologischen Dosen konnte in den Nieren dieser Tiere 3,3'-Dijodthyronin und Triac nachgewiesen werden. *Roche* vermutet auf Grund seiner Befunde, daß Triac wahrscheinlich in der Niere gebildet wurde.

Der Muskel der thyreoidektomierten Ratte enthält nach Injektion einer physiologischen Dosis von T_3 ebenfalls Dijodthyronin und Triac. Demnach kann im Muskel wie in der Niere der Abbau des injizierten markierten T_3 zwei unabhängige Wege einschlagen. Ein Teil des Hormons wird zu 3,3'-Dijodthyronin dejodiert, während der andere Teil ohne vorherige Dejodierung einer oxydativen Desaminierung des Alaninrestes unterliegt mit Bildung von 3,3',5-Trijodthyrobrenztraubensäure, die dann zu 3,3',5-Trijodthyroessigsäure dekarboxyliert wird (*Roche u. Mitarb.* 1956 IV, V).

Aber auch die Galle der thyreoidektomierten Ratte enthält nach Gabe physiologischer Dosen von T_3 kleine Mengen von Triac, wie *Michel u. Mitarb.* (1957 I) zeigen konnten. Es wird angenommen, daß Triac ein Stoffwechselprodukt von T_3 ist, das in den Leberzellen gebildet wird und sofort in die Galle diffundiert. *Flock u. Mitarb.* (1957 I) sahen bei Hunden, bei denen die Jodaufnahme der Schilddrüse blockiert worden war, nach Applikation von T_3 keinen wesentlichen Unterschied in der Zusammensetzung der Metaboliten bei normalen Gallenfistel- und Gallenstauungstieren und schließen hieraus, daß zur Dejodierung von T_3 in der Leber kein intakter Gallenabfluß oder enterohepatischer Kreislauf notwendig ist. Bei entleberten Hunden finden sich im Urin die Stoffwechselprodukte von T_4 und T_3 in sehr viel größerer Menge als bei normalen Tieren. Danach sind diese Hunde nicht mehr in der Lage, das anorganische Jod aus diesen Verbindungen zu eliminieren wie die normalen Tiere, und es wird angenommen, daß die Dejodierung von T_3 und T_4 in der Leber vor sich geht (*Flock u. Mitarb.* 1956, 1957 II). Große Mengen der Stoffwechselprodukte der applizierten Substanzen wurden im Plasma von Hunden gefunden, denen die Leber und die Nieren entfernt worden waren.

Der Abbau von T_4 und T_3 kann durch Zugabe von Butyl-4-hydroxy-3,5-dijodbenzoat verlangsamt werden, wie *Vanarsdel u. Mitarb.* (1956 I) an Ratten zeigen konnten.

Vanarsdel u. Mitarb. (1956 II, III) prüften an thyreoidektomierten, hypophysektomierten oder adrenalektomierten Ratten den Einfluß der operativen Entfernung eines endokrinen Organs auf die Verteilung und den Abbau von markiertem T_3 und T_4 in der Leber, im Blut, in den Nieren und in der Skelettmuskulatur. Als Folge der Thyreoidektomie und Hypophysektomie war die Radioaktivität im Blut nach Gabe von markiertem T_4 erhöht. Thyreoidektomie und Adrenalektomie führten zu höheren Werten an Radioaktivität im Blut, wenn T_3 gegeben worden war, was in beiden Fällen auf eine verminderte Abgabe der Hormone an die Gewebe hinweist. Mit Propylthiouracil behandelte Ratten schieden J^{131} nach Injektion von markiertem T_4 bzw. T_3 im Urin gegenüber den unbehandelten Kontrollen vermindert aus, während die Ausscheidung durch die Galle erhöht war. *Feldman* (1957) sah an der kastrierten Ratte durch Oestrogene keine Beeinträchtigung der Serum-Eliminationsrate von markiertem T_4 oder T_3. Oestrogen steigerte die Ausscheidung von T_3 mit dem Urin und senkte die Ausscheidung mit den Faezes, beeinflußte jedoch nicht die Ausscheidung von T_4.

Die Halbwertszeit im Blut nach intravenöser Applikation von T_4 oder T_3 wurde von *Moore u. Mitarb.* (1956) am Hund für T_4 mit 10.1 Stunden und für T_3 mit 4.98 Stunden bestimmt. Beim euthyreoiden Menschen lagen die Werte bei 6.7 bzw. 2.7 Tagen.

Taurog u. Mitarb. (1956 I) injizierten verschiedenen Tieren markiertes J^{131} in die Vena jugularis externa und untersuchten die Natur der J^{131}-Verbindungen in der Schilddrüsenvene. Bei allen Tieren lag die Konzentration des markierten T_3 und T_4 in der Schilddrüsenvene höher als in der Karotis. Dieser Befund ließ vermuten, daß sowohl T_3 wie T_4 von der Schilddrüse in den Kreislauf abgegeben werden. Dagegen war das markierte Jod in der Arterie immer stärker konzentriert als in der Vene, was eine aktive Aufnahme von Jod durch die Schilddrüse wahrscheinlich macht.

Natai u. Mitarb. (1958) entfernten bei Rattenfoeten die Schilddrüsen und untersuchten den Abbau von T_3. Die Autoren hatten den Eindruck, daß der Abbau qualitativ wie bei einem erwachsenen Tier verläuft, daß der Prozeß jedoch beschleunigt ist.

Lassiter u. Mitarb. (1958) untersuchten die extrathyreoidale Umwandlung von markiertem T_4 zu T_3 an Versuchspersonen, bei denen keine Schilddrüsenfunktion nachgewiesen werden konnte. Da sich nach Applikation von T_4 im Serum kein markiertes T_3 fand, wird vermutet, daß sich T_3 nicht durch extrathyreoidalen Abbau von T_4 im Blut bildet.

II. Wirkung von l-3,3',5-Trijodthyronin und seinen Derivaten in vitro und in vivo

Die Atmung von Gewebeschnitten wird in vitro durch T_4 oder T_3 bei Anwesenheit von Koenzym A gesteigert, wie *Le Breton u. Mitarb.* (1956) sahen. Die Umformung der Hormone in ihre Essigsäurederivate wird infolge der unmittelbaren Azetylierung des Koenzyms beschleunigt. Diese Wirkung der beiden Hormone auf die Atmung wird an Leberhomogenaten der Ratte durch Zugabe von Oestradiol-monophosphat nicht beeinflußt *(Béraud u. Mitarb.* 1957 II). An Rattengeweben in vitro sah *Barker* (1957), daß die Wirkung von T_3 auf die Succinoxydase und Apfelsäuredehydrogenase und ebenso die Wirkung von Triac auf diese Enzyme geringgradig schwächer ist als die von T_4. Die Aktivitäten der Transaminasen von Glutaminsäure-Oxalessigsäure und Glutaminsäure-Brenztraubensäure in Leber-, Nieren- und Muskelhomogenaten von Ratten entsprechen nach den Versuchen von *Bertolini u. Mitarb.* (1958) dem Gehalt des Blutes an T_4 und T_3. *Westermann* (1956) sah bei Meerschweinchen und Ratten eine Vermehrung der Aminoxydaseaktivität durch beide Hormone und eine geringgradige Verminderung der DOPA-Dekarboxylaseaktivität in der Leber der mit T_4 behandelten Tiere. *Krüskemper* (1958 II) beobachtete an der normalen Ratte mit T_3 eine deutlich größere Aktivitätssteigerung der Milchsäuredehydrogenase als mit T_4. Ebenso steigern beide Hormone die Aktivität der Leberaldolase und der Glutaminsäuredehydrogenase. Diese aktivierende Wirkung der beiden Hormone wird durch gleichzeitige Gabe von Cortison nicht verändert.

Nachdem die Synthese verschiedener Säurederivate von T_4 und T_3 gelungen war, hatte man den Eindruck, daß die Wirkung dieser Derivate der der Ausgangshormone unbedingt vergleichbar war. *Pitt-Rivers* u. Mitarb. (1955) sowie *Thibault u. Mitarb.* (1955 I, II) konnten in vitro nachweisen, daß Triac den Sauerstoffverbrauch von Leber- und Nierenschnitten steigert. Dieser Effekt trat unmittelbar ein und war außerordentlich flüchtig. Hohe Konzentrationen hatten keine oder eine negative Wirkung. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde vermutet, daß die Essigsäurederivate die wirksame Form der Schilddrüsenhormone sind. *Tapley* (1956) stellte fest, daß T_4, T_3 und die entsprechenden Essigsäurederivate alle zu einer deutlichen Schwellung isolierter Rattenlebermitochondrien schon in niedriger Konzentration führen. *Dickens u. Mitarb.* (1956) sahen ebenfalls an Rattenlebermitochondrien eine hemmende Wirkung auf die oxydative Phosphorylierung durch Tetrac und Triac, die deutlicher war als durch T_4 und ohne Latenzzeit einsetzte. *Barker u. Mitarb.* (1956 II) und *Wiswell u. Mitarb.* (1958) konnten keinen Einfluß von Triac und Tetrac auf den Sauerstoffverbrauch und die Sauerstoffutilisation der Nieren- und Leberschnitte von Ratten beobachten. An Herzhomogenaten kam es zu einer geringen Steigerung der Sauerstoffaufnahme und Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung. Auch konnte keine unmittelbare Reaktion auf Triac und T_3 beobachtet werden. In-vitro-Untersuchungen an Rattengewebe von thyreoidektomierten Tieren, die mit hohen Dosen Triac behandelt worden waren, ließen keine Reaktion beobachten, wenn die Tiere $1^1/_2$ Stunden nach der einmaligen Injektion getötet wurden. Der Herzmuskel zeigte nach 12 Stunden eine deutliche Reaktion auf Triac, Tetrac und T_3. War die Vorbehandlung jedoch an 4 Tagen durchgeführt und waren die Tiere am 5. Tag getötet worden, konnte eine deutliche Stoffwechselsteigerung der Gewebe beobachtet werden. Dabei erwies sich Triac als ungefähr $^1/_4$ so wirksam wie T_3.

Money u. Mitarb. (1958) konnten die Metamorphose von Kaulquappen mit T_3 5mal stärker beschleunigen als mit T_4. Trijodthyropropionsäure war dagegen 300mal wirksamer als T_4 und Tetrajodthyropropionsäure 80mal wirksamer auf Gewichtsbasis. *Roth* (1956) beobachtete, daß Triac die Metamorphose von Kaulquappen ungefähr 120mal stärker beschleunigte als dl-Thyroxin, während *Michel u. Mitarb.* (1957 III) mit Triac die Metamorphose von Kaulquappen 1900mal stärker und mit Trijodthyropropionsäure 27 000mal stärker beeinflussen konnten als mit T_4 und *Roche u. Mitarb.* (1956 VIII) eine Beschleunigung der Metamorphose mit Trijodthyropropionsäure sahen, die 29 000mal stärker als die mit dl-Thyroxin war. *Tomita u. Mitarb.* (1956) erzielten ebenfalls eine Beschleunigung der Metamorphose der Kaulquappen durch Trijodthyropropionsäure, jedoch war die Wirkung nur 4- bis 15mal stärker als die von T_4.

Die kropfhemmende Wirkung von T_3 ist an der mit Thiouracil behandelten Ratte nach den Untersuchungen von *Tomita u. Mitarb.* (1956) 10mal stärker als die von T_4 und die von Triac, wie *Pitt-Rivers* (1953) beobachten konnte, ungefähr $^1/_{10}$ so stark wie die von T_3. Dagegen lag die Wirkung von Trijodthyropropionsäure unter der der T_4-Wirkung und war nach den Ergebnissen von *Roche u. Mitarb.* (1954, 1956 VIII) ebenso ausgeprägt wie die von dl-Thyroxin. *Plamondon u. Mitarb.* (1958) verglichen ebenfalls die Wirksamkeit von subkutan appliziertem T_3 und T_4 am Kropfhemmungstest der mit Thiouracil gefütterten Ratte. T_3 erwies sich auf Gewichtsbasis als 6mal wirksamer als T_4. Die Menge, die von dl-Trijodthyronin zur Kropfhemmung benötigt wurde, entsprach ungefähr der von T_3. Eine kropfhemmende Wirkung von T_3 und auch seinem Ameisensäureanalog wurde noch von *Duncan u. Mitarb.* (1958) gesehen. *Newcomer* (1957) erzielte dagegen bei jungen Küken, die Thiouracil erhalten hatten, mit T_4 ein geringeres Schilddrüsengewicht als mit T_3. *Enneker u. Mitarb.* (1958) versuchten, an Ratten die strumigene Wirkung von Perchlorat durch parenterale Gaben von T_3 oder T_4 zu hemmen. T_3 bewirkte in sehr niedriger Dosierung eine deutliche Rückbildung der Struma, ohne die Stoffwechselunterfunktion zu beeinflussen, während höhere Dosen beider Hormone ebenfalls zu einer Rückbildung der Struma führten, jedoch gleichzeitig die Gewebeatmung der Leber steigerten.

Die Fixierung von Jod in der Schilddrüse der Ratte wird durch Triac, wie *Courrier u. Mitarb.* (1956 I) zeigen konnten, nur schwach und flüchtig herabgesetzt.

Die Wirkung der verschiedenen Substanzen auf den Sauerstoffverbrauch und den Sauerstoffumsatz in vivo prüften eine Reihe von Autoren. *Gemmill* (1956) verglich die Wirkung von T_3 und T_4 bei oraler Applikation an der normalen und an der thyreoidektomierten Ratte. T_3 führte bei diesen Versuchen zu einem Anstieg der Stoffwechsellage, der deutlich höher als nach Thyroxinbehandlung war. Die perorale Applikation von T_3 führte außerdem zu wesentlich höheren Stoffwechselwerten als die subkutane. *Barker* (1956 I) sah bei thyreoidektomierten Tieren nach großen subkutanen Gaben von Triac bzw. T_3 im allgemeinen erst nach 24 bis 48 Stunden einen Anstieg des Sauerstoffumsatzes. Lediglich der Herzmuskel zeigte schon 12 Stunden nach Applikation der Substanzen eine deutliche Reaktion. *Donhoffer* (1956, 1958 I, II) konnte mit intravenösen oder subkutanen Gaben von T_3 an intakten Ratten keine unmittelbare Steigerung des Sauerstoffumsatzes erzielen. Dagegen kam es bei dem hypophysektomierten Tier zu einem unmittelbaren Wirkungseintritt und bei thyreoidektomierten Tieren in der Hälfte der Fälle. Zu ähnlichen Ergebnissen kam der Autor bei intravenöser Applikation weniger Gamma Triac. Auch mit diesem Derivat wurde bei hypophysektomierten Tieren ein sofortiger Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und der Körpertemperatur beobachtet, während thyreoidektomierte Tiere nur zur Hälfte diese Reaktionen zeigten und intakte Tiere überhaupt nicht reagierten.

Im Gegensatz zu den eben erwähnten Befunden stehen die Ergebnisse von *Pitt-Rivers u. Mitarb.* (1955) bzw. *Thibault* (1956 I, II, 1957), die ergaben, daß auch Triac schon in kleinen Dosen den Sauerstoffverbrauch von euthyreoiden Ratten sofort, aber kurzfristig erhöht. Als maximale Applikationsart erwiesen sich kleine wiederholte Dosen in Abständen von 2 Minuten, da bei kürzeren Zeitintervallen oder höheren Dosen eine „Blockierung" der Wirkung eintrat.

Bastenie u. Mitarb. (1957, 1958) untersuchten an hypophysektomierten Ratten den Einfluß von Cortison auf die Wirkung von T_4 und T_3. Gemessen an dem Sauerstoffverbrauch und dem Phosphorumsatz der Erythrozyten, hemmte Cortison die T_4-Wirkung, während die T_3-Wirkung nicht beeinflußt wurde. Auf Grund dieser Beobachtungen wird die Hypothese aufgestellt, daß Cortison evtl. die Dejodierung von T_4 zu T_3 hemmt. *Donhoffer u. Mitarb.* (1958 III, IV) konnten dagegen ebenfalls an hypophysektomierten Ratten mit ACTH oder Cortison die Wirkung von intravenös gegebenem T_3 auf den Sauerstoffverbrauch und die Körpertemperatur vollkommen hemmen. Ebenso kam es zu keiner Reaktion nach Gaben von Triac, wenn 3 Stunden zuvor 1 mg Cortison gegeben worden war.

Newcomer (1957) fand an jungen Küken, die Thiouracil erhalten hatten, bei intraperitonealer Applikation keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkung von T_3 und T_4 auf den Sauerstoffverbrauch, die Herzfrequenz, die Erstickungszeit, die Hautdicke und die Federlänge der Tiere. Nur die Rektaltemperatur wurde durch die T_3-Injektionen wesentlich mehr gesteigert als durch T_4. *Bruce u. Mitarb.* (1954) konnten bei Hennen, die einen Schilddrüsenhormonmangel aufwiesen, mit Gaben von Triac das normale Federkleid wiederherstellen. An immaturen Ratten führte Triac zu einer starken Beschleunigung der Skelettreifung. Die Intensität dieser Wirkung lag zwischen der von T_3 und T_4 *(Walker* [1957]).

Heimberg u. Mitarb. (1955) sowie *Barker u. Mitarb.* (1956 II) konnten an Tumorzellen in vitro mit Triac oder Tetrac keine oder nur eine geringe Stimulierung des Stoffwechsels erzielen. Hohe Dosen der Derivate führten zu einer deutlichen Hemmung des Sauerstoffverbrauchs. Dagegen wurden sowohl die aerobe wie die anaerobe Glykolyse durch höhere Dosen Triac gesteigert. *Alexander u. Mitarb.* (1958) gaben in vitro Triac zu Leukozyten von Patienten mit chroni-

scher lymphatischer oder myeloischer Leukämie. Hierbei zeigten die myeloiden Zellen eine signifikante Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und eine maximale Stimulation, während die lymphatischen Zellen keine deutliche Reaktion erkennen ließen.

Hirvonen u. Mitarb. (1956 I, II) prüften die Wirkung von T_3 und T_4 auf den isolierten Vorhof der Ratte und sahen einen sicheren akzelerierenden Effekt. Je größer die Dosis war, um so mehr verkürzte sich der Zyklus und erhöhte sich die Herzfrequenz. Am isolierten Froschherzen sahen *Kleinfeld u. Mitarb.* (1958) einen Anstieg der Frequenz und des Schlagvolumens durch kleine T_3-Gaben. Höhere Dosen bewirken dagegen ein Absinken der Herzfrequenz und des Schlagvolumens und können zu einem Herzblock führen. *Gemmill* (1958) beobachtete an normalen Mäusen und Ratten mit oralen T_3-Gaben einen Anstieg der Herzfrequenz und eine entsprechende Vergrößerung des Herzgewichtes. *Roberts u. Mitarb.* (1956) sahen bei Hunden, die mit T_3 behandelt worden waren und denen dann zusätzlich Natriumphosphat infundiert wurde, eine deutliche Tachykardie, Tachypnoe und Hyperthermie. Diese Veränderungen traten jedoch nur dann auf, wenn beide Substanzen gemeinsam gegeben wurden.

Adle u. Mitarb. (1958) blockierten bei Ratten die Schilddrüsenfunktion durch radioaktives Jod oder Thiouracil und führten gleichzeitig eine partielle Hepatektomie bei diesen Tieren durch. Die durch radioaktives Jod hypothyreoid gewordenen Tiere zeigten eine relativ gute Regeneration des Lebergewebes, während die Thiouraciltiere keine Regeneration aufwiesen. Bei beiden Tiergruppen bewirkte jedoch T_3 eine signifikante schnelle Leberregeneration, die im ersten Fall größer war als im zweiten Fall.

T_3 in höherer Dosierung intravenös gegeben, führte beim Hund erst nach mehreren Tagen zu einer Steigerung der Diurese und des venösen Rückflusses der Nieren, wie *Barac* (1956, I, II, III) feststellte. Eine unmittelbare Wirkung konnte der Autor nicht beobachten. Triac hatte dagegen keine entsprechende Wirkung. *Beisel u. Mitarb.* (1958) sahen nach T_3 am Hund einen Anstieg der renalen Phosphorclearance und Verminderung der tubulären Reabsorption und schließen hieraus auf einen direkten Einfluß von T_3 auf die Nierentubuli. Die Entfernung der Nebenschilddrüse veränderte diese Ergebnisse nicht.

Zadunaisky (1957, 1958) sah einen deutlichen Gewichtsanstieg der Nieren durch T_3 bei normalen und hypothyreoiden Ratten. Nach einseitiger Nephrektomie bewirkt die Substanz eine kompensatorische Hypertrophie der Niere und eine Hypertonie nach Ligatur an der verbliebenen Niere. Der Blutdruck bei normalen Tieren wurde nicht verändert.

Das Relativgewicht der Nebennieren steigt bei Ratten nach Behandlung mit T_3 *(Krüskemper* [1958 I]) wesentlich stärker an als nach T_4-Gaben. Die durch Cortison oder Hydrocortison hervorgerufene Gewichtsabnahme der Nebenniere kann mit T_3 oder T_4 in Abhängigkeit von Dosis und Versuchsdauer gehemmt bzw. aufgehoben werden.

Timiras u. Mitarb. (1956) führten weitere Untersuchungen über die Einwirkung von T_4 und T_3 auf die Gehirnfunktion bei Ratten durch. Es konnte erneut gezeigt werden, daß T_4 und T_3 die Erregbarkeit des Gehirns steigern und die depressive Nachphase nach einem Elektroschock verkürzen.

Aus den Befunden von *Owen u. Mitarb.* (1958) an Ratten kann entnommen werden, daß T_3 eine diabetogene Wirkung bei künstlich ernährten Tieren hat, sowohl wenn es allein appliziert wird als auch in Kombination mit Cortison oder Wachstumshormon. — *Hédon u. Mitarb.* (1958 I, II) sahen an normalen Hunden und an Tieren, denen das Pankreas zum Teil entfernt worden war, daß T_3 in kleinen Dosen kaum den Kohlehydratstoffwechsel affiziert, jedoch in höherer Dosierung zur Verschlechterung eines prädiabetischen Zustandes führt.

De Felice (1957) beobachtete an Meerschweinchen, daß Reserpin den durch dl-Trijodthyronin erhöhten Sauerstoffverbrauch bei schilddrüsennormalen Tieren auf hypothyreoide Werte zu senken vermag.

Fell u. Mitarb. (1956) prüften an isolierten Knochensedimenten von Hühnerembryonen die Wirkung von T_3 und T_4. Qualitativ entsprachen sich beide Hormone in ihrer Wirkung, quantitativ war jedoch T_3 stärker wirksam als T_4. *Walker* (1957) führte Reifungsbestimmungen am Skelett von neugeborenen Ratten nach Applikation von T_4, T_3 und ihren entsprechenden Essigsäureanalogen durch. Eine starke Entwicklungsbeschleunigung wurde nach Behandlung mit T_3 und Triac gesehen, während die entsprechende Wirkung von T_4 und Tetrac nicht so stark ausgeprägt war.

Lybeck (1956) und *Postel* (1957) bestimmten die Permeabilität der Plazenta für markiertes T_3 bei Meerschweinchen und fanden, daß die Plazenta in den ersten Stunden subkutan appliziertes T_3 nicht durchtreten läßt. *Natal u. Mitarb.* (1956) konnten dagegen zeigen, daß T_3 die Plazenta von trächtigen Ratten mit großer Schnelligkeit durchquert. *Myant* (1958 I, II) beobachtete an trächtigen Kaninchen, daß nach Gaben von markiertem T_3 und T_4 das Foetal-Maternal-Konzentrationsverhältnis während der Schwangerschaft laufend ansteigt. Die entsprechenden Beobachtungen wurden später auch in der Klinik gemacht.

Mit Propylthiouracil oder T_3 vorbehandelte Kaninchen wurden von *Lurie u. Mitarb.* (1956) mit Tuberkelbazillen infiziert. Thiouracil führte zu einer starken Vergrößerung der Schilddrüse und zu einer geringeren Ausdehnung der Infektion gegenüber den Kontrolltieren. Die mit T_3 behandelten Tiere zeigten entweder überhaupt keine Tuberkelentwicklung oder nur eine ganz geringe Anzahl. So sah auch *Schäler* (1957) im Tierversuch, daß die tuberkulösen Veränderungen nach T_3-Behandlung deutlich geringer sind, ebenso der Bakteriengehalt, und daß es zu einer stärkeren Epitheloidzellbildung und weniger Verkäsungen kommt als bei den Kontrolltieren. *Nutter u. Mitarb.* (1958) infizierten Mäuse mit Rindertuberkelbazillen bzw. mit Pneumokokken nach Vorbehandlung mit T_3. Bei beiden Tiergruppen wurde die Überlebenszeit der Tiere durch die T_3-Behandlung signifikant verkürzt. Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kamen *Murphy u. Mitarb.* (1958), die nach T_3-Behandlung an Mäusen beobachteten, daß die Empfindlichkeit gegenüber Streptococcus pyogenes und Candida albicans deutlich gesteigert wurde, so daß die Autoren vermuten, daß die natürliche Resistenz gegenüber Infektionskrankheiten durch T_3 herabgesetzt wird. Ebenso hatten *Melby u. Mitarb.* (1958) den Eindruck, daß T_3 den letalen Effekt von Endotoxin bei Mäusen verstärkt und nicht wesentlich protektiv gegenüber B. militensis wirkt.

Duncan u. Mitarb. (1958) untersuchten die Wirkung von T_3 und seinem Ameisensäureanalog auf den Cholesterinstoffwechsel von Ratten, die mit Cholesterin und Thiouracil gefüttert worden waren. Bei genügend hoher Dosierung kam es zu einer deutlichen Senkung des Serum- und Lebercholesterinspiegels. *Van Zyl* (1957) sah bei der Ratte keinen Einfluß großer Einzeldosen von T_3 und seinem Essigsäureanalog auf den Cholesteringehalt von Blut und Galle. Mit kleinen Dosen Triac gelang es *Boyd u. Mitarb.* (1956), bei euthyreoiden Ratten den Serumcholesterinspiegel zu senken. Wurden größere Dosen gegeben, kam es außerdem zu einem Anstieg des Grundumsatzes. *Pitt-Rivers u. Mitarb.* (1957), die den Einfluß von Triac auf die atheromatösen Veränderungen des Gefäßsystems bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, daß das Essigsäurederivat den Cholesteringehalt der Gefäße nicht beeinflußt, auch wenn die Substanz bis zur Toleranzgrenze gegeben wird. *Michel u. Mitarb.* (1956, 1957 II) sahen bei cholesteringefütterten Hühnchen, daß sowohl Triac als auch T_3, täglich subkutan gegeben, zunächst den Cholesterinspiegel deutlich senkten, daß es aber dann trotz Weiterbehandlung zu einem Wiederanstieg der Cholesterinwerte bis auf den Ausgangswert kam. Dabei war die Wirkung von T_3 und Triac qualitativ dieselbe, quantitativ war von Triac jedoch die 10fache Dosierung notwendig, um denselben Effekt zu erhalten. — Bei der thyreoidektomierten Ratte kommt es ebenfalls durch Triac und T_3 zu einer Reduktion des erhöhten Cholesterinspiegels sowohl im Blut als auch in der Nebenniere. Der Lebercholesteringehalt und der Koenzym-A-Gehalt der Leber sind im hypothyreoiden Zustand der Tiere stark gesenkt. Die Behandlung mit Triac führte zu einem Anstieg des Koenzyms A- wie auch des Cholesteringehaltes auf ungefähr normale Werte *(Michel u. Mitarb.* [1958]*)*.

III. Möglichkeiten der klinischen Anwendung von 1-3,3',5-Trijodthyronin und seinen Derivaten

a) Wirkung bei euthyreoiden Personen. Schilddrüsenfunktionstest.

Beierwaltes u. Mitarb. (1958) sowie *Hetzel u. Mitarb.* (1957, 1958) prüften die Wirkung von T_3 an normalen Versuchspersonen. Nach peroraler Applikation hoher Dosen des Hormons sah *Beierwaltes* einen deutlichen Anstieg des Grundumsatzes, Senkung der mittleren Serumcholesterinwerte und Senkung der Werte für das eiweißgebundene Jod. *Hetzel* konnte mit intravenös gegebenem T_3 ebenfalls einen Grundumsatzanstieg erzielen ohne Vermehrung der Stickstoffausscheidung. Außerdem kam es zu einem signifikanten Anstieg des anorganischen Phosphats im Serum und im Urin. Die Wirkung von T_3 unterschied sich deutlich von der des thyreotropen Hormons. *Isaacs u. Mitarb.* (1956) sahen nach täglicher intravenöser Injektion von T_3 alle Zeichen eines vermehrten Stoffwechsels bei gleichzeitiger Abnahme der Blutlipide, Ansteigen der Kreatinausscheidung im Urin und einem anfänglich negativen Kalium-, Stickstoff- und Phosphorgleichgewicht. Später sank die Ausscheidung von Kalium im Urin ab, die Stickstoffausscheidung stieg weiterhin an und erreichte bis zu 20 g pro die. Ab zweitem und drittem Versuchstag kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Natrium- und Chlorausscheidung, die sich am 4. und 5. Tag wieder normalisierte. *Rich* (1958) beobachtete die Reaktion euthyreoider Patienten auf eine vierwöchige Behandlung mit 150 bis 200 γ T_3 täglich per os. Es kam zu Symptomen einer

Hyperthyreose mit Abnahme des eiweißgebundenen Jods im Serum und der J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse. Letztere war noch 2 bis 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung stark gehemmt. So wird vermutet, daß T_3 zu einer Depression der hypophysären Thyreotropinausscheidung führt.

Klein (1958) fand im Blut von normalen Personen ein Thyroxin-Trijodthyroninverhältnis von 9:1. Bei hyperthyreoiden Patienten war der T_3-Gehalt im Blut erhöht. Je höher die Blutkonzentration von T_3 aus der Schilddrüse ist, um so langsamer verschwindet T_4 aus dem Blut. *Barna u. Mitarb.* (1957) verwendeten die quantitative Bestimmung von T_4 und T_3 mittels Papierchromatographie zur Differentialdiagnose bei Schilddrüsenerkrankungen. *Hydovitz u. Mitarb.* (1957) konnten zeigen, daß thyreotropes Hormon bei euthyreoiden Personen nicht zu einem Anstieg des Trijodthyroningehaltes im Plasma führt.

Thomas (1958) versuchte, bei inoperablen Schilddrüsenkarzinomen mit T_3 eine Hemmung der Ausscheidung des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens zu erreichen. Nach seinen Ergebnissen ist T_3 in dieser Beziehung allen anderen Schilddrüsenhormonen überlegen. Gleichzeitig kommt es zu keiner Beeinflussung der ACTH-Ausscheidung, wie *Deriaz* (1957) zeigen konnte. *Fremont-Smith u. Mitarb.* (1957) fanden bei normalen Menschen keinen antagonistischen Stoffwechseleffekt zwischen T_3 und Hydrocortison. Geprüft wurde die Wirkung der beiden Hormone am Stickstoff-, Kalium- und Natriumgleichgewicht. *Brooks u. Mitarb.* (1957) behandelten Patienten mit einer Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens zunächst mit ACTH, um eine gleichmäßige Nebennierenrindenaktivität zu erzielen. Außerdem wurden verschieden große Mengen T_3 intravenös gegeben. Unter dieser Behandlung kam es zu einem Anstieg der Ketosteroidausscheidung im Urin und des Plasmahydrocortisons. Die Bluteosinophilen fielen deutlich ab. Außerdem wurden Änderungen des Natrium- und Kaliumgleichgewichtes und des Nüchternblutzuckers beobachtet.

200 γ T_3 täglich gegeben, führten beim Menschen, wie *Bradlow u. Mitarb.* (1956) sahen, zu einem Anstieg der Aldosteronausscheidung.

Rawson (1956) erzielte mit T_3 bei einer kleinen Gruppe von Alkoholikern einen prompten Ernüchterungseffekt. Weiterhin verwendete *Rawson* T_3 zur Behandlung von fortgeschrittenen Hautveränderungen nach intensiver Röntgenbestrahlung. Mit täglichen peroralen Gaben von 200 γ der Substanz konnte eine deutliche Heilung der Ulzerationen, Austrocknung des subkutanen Gewebes und Abnahme der Gefäßerweiterungen beobachtet werden. Aber auch die lokale Anwendung von T_3 in Form einer 0.001%igen Salbe führte zu einer wesentlichen Besserung der akuten Hauterscheinungen nach Röntgenbestrahlung.

Die Empfindlichkeit von malignen Tumoren und ihren Metastasen gegenüber Röntgenstrahlen kann durch hohe Dosen T_3 (400 bis 600 γ täglich per os gegeben) erheblich gesteigert werden, so daß nur die Hälfte der sonst notwendigen Strahlendosis appliziert werden mußte. Tierversuche hatten zu den gleichen Ergebnissen bei verschiedenen Tumoren geführt (*Stein u. Mitarb.* 1958).

Ein **Schilddrüsenfunktionstest** mit T_3 wurde von einer Reihe von Autoren durchgeführt (*Del Castillo u. Mitarb.* [1956], *Derome u. Mitarb.* [1957], *Engel u. Mitarb.* [1957], *Hines* [1957], *Malamos u. Mitarb.* [1958], *McConahey u. Mitarb.* [1956], *Perlmutter u. Mitarb.* [1955], *Smollar* [1958], *Spencer u. Mitarb.* [1958]). *Engel* konnte zeigen, daß die Radiojodaufnahme bei euthyreoiden Personen im Durchschnitt 60% der applizierten Joddosis beträgt und tägliche Gaben von 60 bis 100 γ T_3, an 7 bis 10 Tagen gegeben, zu einer Reduktion der Radiojodaufnahme auf 24% der applizierten Jodmenge führen. Bei hyperthyreoiden Patienten läßt sich dagegen die Radiojodaufnahme durch T_3-Applikation nicht verändern. Nichttoxische oder endemische Strumen reagieren auf T_3-Gaben ebenfalls mit einer Verminderung der Radiojodaufnahme. Auf Grund dieser Befunde erscheint der Test geeignet, zwischen euthyreoiden und hyperthyreoiden Patienten zu unterscheiden. Zu den gleichen Ergebnissen kamen *Del Castillo, McConahey, Malamos, Smollar* und *Spencer*. Letzterer beobachtete eine Hemmung der Radiojodaufnahme auch bei myxoedematösen Patienten mit großem Kropf.

Greer (1957) untersuchte den Einfluß von T_3 auf die Schilddrüsensekretionsrate nach Applikation von J^{131} per os. Die normale Halbwertszeit bei euthyreoiden Patienten beträgt 30 Tage und ist bei thyreotoxischen Patienten auf 4 bis 7 Tage herabgesetzt. Durch T_3-Gaben kommt es bis zu einem gewissen Grade zu einer Verlängerung der Halbwertzeit.

Auch mit Gaben von Triac ist es möglich, bei euthyreoiden Personen die Aufnahme von markiertem Jod durch die Schilddrüse zu hemmen. Jedoch ist die hierzu benötigte Dosis ungefähr 25mal größer als die von T_3 (*Trotter* [1956]). Bansi (1958) sah nach Applikation von T_3 sowie von Triac eine erhebliche Einschränkung der Radiojodspeicherung sowohl bei der normaviden Thyreoidea wie bei einer gesteigerten Jodavidität der Schilddrüse. Zu keiner Veränderung der Radiojodspeicherung kam es dagegen bei Hyperthyreosen. *Hines* (1957) glaubt mit dem Radiojodhemmungstest nur feststellen zu können, ob es sich um einen euthyreoiden Patienten handelt. Andere Diagnosen erscheinen dem Autor mit diesem Test bisher nicht möglich.

Hortling u. Mitarb. (1957) versuchten, mit einem Trijodthyronintest differentialdiagnostisch zwischen einer extrathyreoidal bedingten Stoffwechselinsuffizienz und einer echten Hypothyreose zu unterscheiden. Bestimmt wurde der Grundumsatz in Nembutalnarkose vor und nach T_3-Gaben. In fast allen Fällen kam es zu einem Anstieg des Grundumsatzes, unabhängig von der Ätiologie des Hypometabolismus. Bei den Patienten mit der extrathyreoidal bedingten Form des Hypometabolismus blieben jedoch die klinischen Symptome trotz der Grundumsatzsteigerung zunächst unverändert.

b) Behandlung verschiedener Formen der Schilddrüsenunterfunktion sowie des Hypometabolismus und ihrer Folgezustände

In den letzten zwei Jahren wurden unter anderen Schilddrüsenpräparaten auch T_3, dl-Trijodthyronin und seine Essigsäure- und Propionsäurederivate zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, vor allen Dingen aber des Myxoedems, der Hypothyreose und der Stoffwechselinsuffizienz herangezogen.

Barac (1957 II), *De Graeff u. Mitarb.* (1957), *François* (1957), *Hutchison u. Mitarb.* (1957) und *Langanke* (1957) behandelten Kinder und Jugendliche mit **kongenitalem Myxoedem** mit T_3. Nachdem in einigen Fällen Schilddrüsenextrakt nicht vertragen worden war oder nicht zum Ziele geführt hatte, kam es zu einer ausgezeichneten Besserung nach Applikation von 75 bis 200 γ T_3 täglich oral über mehrere Monate gegeben. Als Erhaltungsdosis wurden 40 γ täglich benötigt. *Zondek u. Mitarb.* (1958 I) sahen ebenfalls gute Behandlungsergebnisse mit T_3-Gaben bei einem Patienten mit thyreoigenem Infantilismus. *Lelong u. Mitarb.* (1956) behandelten ein dreijähriges Kind mit kongenitalem Myxoedem mit dl-Trijodthyronin. Das klinische Bild besserte sich rapide bei einer Dosis von 50 γ täglich.

Fields (1957) und *Wiscott* (1958) empfehlen die T_3-Behandlung als Substitutionstherapie bei Kindern mit leichter Hypothyreose und *Sherwin u. Mitarb.* (1958) bei Kindern mit abnormem psychischem Verhalten.

Über die Behandlungsergebnisse mit T_3 bei Patienten mit **Hypothyreose oder Myxoedem** berichteten *Barac* (1956 IV), *Mandl* (1958), *Remolar u. Mitarb.* (1958) sowie *Špaňár u. Mitarb.* (1958). Außer einer Steigerung des Grundumsatzes wurde eine Senkung des Blutcholesterinspiegels und ein Anstieg der Pulsfrequenz und der Stickstoffausscheidung im Urin beobachtet. *Crispell u. Mitarb.* (1957 II) sahen bei einem myxoedematösen Patienten nach 100 γ T_3 oral gegeben einen deutlichen Gewichtsverlust und eine negative Stickstoffbilanz über 20 Tage. *Goolden u. Mitarb.* (1957) behandelten einen Patienten mit einer Hypothyreose nach Ausschaltung der Schilddrüse mit radioaktivem Jod. Nachdem der Patient auf T_4-Gaben nicht reagiert hatte, erhielt er intravenös T_3 und zusätzlich oral T_4. Schon 2 Stunden nach Beginn der Behandlung konnte eine Zunahme der peripheren Zirkulation beobachtet werden. 3 Wochen später war der Patient wiederhergestellt.

Alexander u. Mitarb. (1956) zogen zur Behandlung von myxoedematösen Patienten dl-Trijodthyronin heran. 50 bis 200 γ täglich per os gegeben führten zu einem rapiden Gewichtsverlust und gleichzeitiger Rückbildung des Myxoedems und Absinken der Cholesterinwerte. *Mills u. Mitarb.* (1957) beobachteten die Wirkung von dl-Trijodthyronin an einer Reihe thyreoidektomierter Patienten und an genuinem Myxoedem. Nach ihren Erfahrungen liegt die durchschnittliche Erhaltungsdosis bei 150 γ pro Tag. Die Blutcholesterinwerte sanken ab und die elektrokardiographischen Befunde besserten sich. Gute Therapieerfolge mit dl-Trijodthyronin konnten auch *Linquette u. Mitarb.* (1958) an einer größeren Anzahl von Patienten mit Myxoedem, Struma, dienzephalem Exophthalmus und Fettsucht erzielen.

Kyle u. Mitarb. (1958) verglichen die Wirkung verschiedener Schilddrüsenpräparate an Patienten mit primärem Schilddrüsenversagen und an adipösen euthyreoiden Patienten. Bei diesen Untersuchungen stellten sie fest, daß getrocknete Schilddrüse innerhalb von 2 Tagen einen Einfluß auf den Grundumsatz ausübt. T_3 und T_4 wirken innerhalb von 1 bis 2 Tagen. Die Wirkungsdauer war bei ihren Untersuchungen bei allen Präparaten weitgehend gleich. Lediglich die Intensität der Grundumsatzsteigerung war bei T_3 deutlicher. Auch in der Wirkung auf die Hypercholesterinämie bestanden zwischen den beiden Präparaten nur geringe Unterschiede.

Macdonald (1958) behandelte eine 79j. Patientin im **myxoedematösen Koma** mit T_3 in einer Dosis von 80 γ intravenös und gleichzeitig 20 γ sublingual, alle 4 Stunden gegeben. 12 Stunden nach Beginn der Behandlung war die Körpertemperatur auf normale Werte angestiegen. *Surtees u. Mitarb.* (1958) gaben bei dem gleichen Krankheitsbild 220 γ T_3 per os innerhalb 48 Stunden. Diese Behandlung führte in kurzer Zeit zu einem Anstieg der Körpertemperatur und der Pulsfrequenz und die Patientin erlangte wieder das Bewußtsein. *Anderson u. Mitarb.* (1956) sahen bei einem Patienten im Myxoedemkoma, der auf T_4 oral nicht reagiert hatte, nach Gabe von 50 γ T_3 intravenös ein vermehrtes Auftreten von pektanginösen Beschwerden und Dyspnoe. Auch *Wallach u. Mitarb.* (1958) gelang es nicht, eine Patientin nach Thyreoidektomie und Myokardinfarkt mit T_3 günstig zu beeinflussen.

Triac wurde ebenfalls zur **Behandlung des Vollmyxoedems** in der Klinik herangezogen (*Bansi* [1958], *De Graeff u. Mitarb.* [1957], *Lerman* [1955, 1956], *Rall u. Mitarb.* [1956], *Trotter* [1955, 1956, 1957], *Wiswell* [1958] und *Zondek u. Mitarb.* [1956, 1958 II]). De Graeff und Lerman sahen mit kleinen Tagesdosen von 1 bis 1,5 mg Triac intravenös einerseits eine deutliche Senkung des Blutcholesterinspiegels, eine negative Stickstoffbilanz, Anstieg der Phosphat- und Kreatinausscheidung, andererseits jedoch keinen adäquaten Anstieg des Grundumsatzes. Wurde die Dosis dagegen auf 2 bis 4 mg täglich erhöht, stieg auch der Grundumsatz an. *Bansi* beobachtete bei der Behandlung des Vollmyxoedems mit T_3 (50 bis 75 γ) oder Triac (2 bis 3 mg) per os einen grundumsatzsteigernden Effekt, der bei Triac deutlich geringer war als bei T_3. Eine selektive Beeinflussung der Lipide kann jedoch nach seiner Ansicht mit Triac nicht erreicht werden. *Trotter* gab Myxoedempatienten alle 4 Stunden 1 mg Triac per os. Dabei sah er eine deutliche Gewichtsabnahme, Senkung des Plasmacholesterinspiegels und einen entsprechend rapiden Grundumsatzanstieg. Bei Fortsetzung der Behandlung mit 2 mg täglich blieb der Patient klinisch euthyreoid. Der Grundumsatz jedoch und der Plasmacholesterinspiegel gingen langsam wieder auf ihre Ausgangswerte zurück. Nach vergleichenden Behandlungsversuchen an Myxoedempatienten erwiesen sich bei peroraler Gabe 6 mg Triac in der Wirkung äquivalent 0.08 mg T_3. *Zondek* sah bei der Behandlung ausgeprägter Schilddrüsenunterfunktionen mit Strumabildung eine rapide therapeutische Wirkung von Triac. Es kam zum Grundumsatzanstieg und Absinken der Cholesterinwerte. Bei einem Patienten wurde die Entwicklung einer Resistenz gegenüber der Behandlung beobachtet, so daß er auf T_3 umgestellt werden mußte. Besonders empfohlen wird eine kurzzeitige Behandlung mit hohen Dosen (90 mg innerhalb 6 Tagen gegeben). Mit dieser Therapie gelang es, einen Patienten über 7 Monate ohne Behandlung rezidivfrei zu halten. Auf eine Wiederholung einer derartigen Behandlung sprach der Patient erneut gut an. Die Grundumsatzwerte stiegen an und die Struma verkleinerte sich. *Wiswell*, der die Wirkung von Triac und T_3 an Patienten mit Myxoedem verglich, sah, daß Triac in einer 4mal so hohen Dosis wie T_3 zu einem deutlichen Stoffwechseleffekt führt, der jedoch wesentlich geringer als der von T_3 ist. *Rall* führte vergleichende Behandlungsversuche mit Triac, Tetrac, T_3 und T_4 an 2 Patienten mit Myxoedem durch und konnte sowohl mit Triac wie mit Tetrac eine gute Wirkung auf den Stoffwechsel, die Phosphorausscheidung und die Kreatinausscheidung erzielen. Triac hatte ca. 1/15 der Wirkungsintensität von T_3.

Travell u. Mitarb. (1956) berichten ausführlich über das Krankheitsbild des **„Hypometabolismus"**, bei dem es zu Muskelschmerzen in Form des Rheumatismus, Rötungen, muskulären Spasmen ohne Atrophie, Müdigkeit, Empfindlichkeit gegenüber Kälte und Trockenheit der Haut und niedrigen Grundumsatzwerten kommt. Kontinuierliche Applikation von T_3 erwies sich als außerordentlich günstig und wirksamer als Schilddrüsenextrakt. *Helm* (1957), *Morton* (1957), *Stachowiak* (1958) und *Weidenhamer* (1957) beobachteten bei diesem Krankheitsbild ebenfalls gute Ergebnisse mit der T_3-Behandlung. Nebenwirkungen wie Unruhe, Schlaflosigkeit und Tachykardie traten nur sehr selten auf. *Newman u. Mitarb.* (1958) verglichen bei dem gleichen Krankheitsbild die Wirkung von dl-Trijodthyronin und T_3. Nach den Ergebnissen zu urteilen konnten mit T_3 bessere Therapieerfolge erzielt werden als mit dl-Trijodthyronin.

Von verschiedenen Autoren wurde T_3 zur **Behandlung der nichttoxischen Struma** herangezogen. *Bansi* (1958) und *Mandl* (1958) empfehlen die Behandlung der hypothyreoten Strumen mit kleinen Mengen von T_3, um hierdurch den stimulierenden Effekt des Thyreotropins auf das Strumenwachstum zu reduzieren. Es konnte eine befriedigende Verminderung des Halsumfanges erzielt werden. *Mündnich* (1957), *Sampson u. Mitarb.* (1956) sowie *Starr u. Mitarb.* (1958) konnten ebenfalls eine gute Rückbildung verschiedener Strumentypen mit T_3 bei einem großen Teil der behandelten Patienten erzielen. Besonders günstig waren die Ergebnisse bei diffusem Kropf. *Kearns* (1957) erreichte dagegen nur bei einem kleineren Prozentsatz der Patienten mit Strumen ein günstiges Behandlungsergebnis. Bei Vergleichsversuchen mit T_3 und Triac sahen *Doniach u. Mitarb.* (1958) eine bessere Rückbildung der Strumagröße durch Triac.

Nach *Bansi* (1957 I) läßt sich mit T_3 auch die Strumaentwicklung infolge einer Thiouracilbehandlung weitgehend hemmen.

Einen gewissen Einfluß scheint T_3 auch auf den progressiven **Exophthalmus** zu haben, wie *McCullagh u. Mitarb.* (1957) berichteten. *Warthin u. Mitarb.* (1957) behandelten einen Patienten mit lokalisiertem prätibialem Myxoedem. T_3 wurde lokal in die myxoedematösen Plaques injiziert und führte zu einer deutlichen Verringerung des Oedems. Auch *von Tirschek* (1958) berichtete über die gute Beeinflussung lokalisierter Myxoedeme durch T_3.

Bei **Zerebralsklerosen mit niedrigen Grundumsatzwerten** empfiehlt *Reisert* (1958) die Behandlung mit T_3 in kleinen Dosen.

Da im allgemeinen bei **schizophrenen Patienten** eine Stoffwechselunterfunktion vorliegt und gleichzeitig eine Resistenz gegenüber großen Dosen von Schilddrüsenhormonen, versuchten *Flach u. Mitarb.* (1958), diese Patienten mit T_3 oder dem Essigsäure- oder Propionsäurederivat zu behandeln. Ein Teil dieser Patienten zeigte eine deutliche Besserung des psychopathologischen Befundes. T_3 schien bei der Behandlung am wirksamsten zu sein. *Feldmesser-Reiss* (1957, 1958) berichtete über Patienten mit Melancholie und Depressionen infolge einer Unterfunktion der Schilddrüse, die auf kleine T_3-Gaben (15 bis 30 γ täglich) gut reagierten.

Bei Patienten mit **Hypogonadismus** empfehlen *Kupperman u. Mitarb.* (1958) zunächst eine Untersuchung der Schilddrüsenfunktion und falls es sich um einen hypothyreoiden Zustand handelt, sollte eine Behandlung mit T_3, und zwar ca. 100 γ täglich per os, durchgeführt werden. Die Autoren sahen bei einer Reihe von Patienten eine deutliche Besserung des Zustandes. *Farris* (1956, 1958) behandlte subfertile Männer mit kleinen Dosen (5 bis 50 γ täglich) T_3. Durchschnittlich kam es zu einer Vermehrung der aktiven Spermazahl um ungefähr 50% des Ausgangswertes. Nach Absetzen der Behandlung fiel die Spermazahl wieder auf den Ausgangswert zurück. Relativ gute therapeutische Ergebnisse erzielten auch *Reed u. Mitarb.* (1958) und *Horrax* (1958) bei dem gleichen Krankheitsbild. Sie beobachteten bei einer Anzahl von Patienten nach Behandlung mit T_3 sowohl eine Vermehrung der Spermatozoenzahl wie auch der Spermienbeweglichkeit.

c) Beeinflussung der Hypercholesterinämie und der Adipositas

Am Menschen wurde der Einfluß auf den Cholesterinspiegel durch T_3 und Triac von *Bansi u. Mitarb.* (1957 II), *Boyd u. Mitarb.* (1956), *Church u. Mitarb.* (1957), *Jouan u. Mitarb.* (1958), *Mackay u. Mitarb.* (1957), *Menzies u. Mitarb.* (1957), *Oliver u. Mitarb.* (1957), *Sachs u. Mitarb.* (1958), *Strisower u. Mitarb.* (1958) und *Trotter* (1956) untersucht.

Trotter stellte fest, daß bei normaler Schilddrüsenfunktion der cholesterinsenkende Effekt von 0,08 mg T_3 dem von 2 bis 4 mg Triac entspricht. *Strisower* konnte bei euthyreoiden Personen mit T_3 eine deutliche Senkung der SF 0-12-Serumlipoproteine und des Gesamtcholesterins erzielen. *Sachs* erzielte mit relativ hohen T_3-Dosen sowohl bei euthyreoiden wie hyperthyreoiden Patienten Senkungen der Gesamtlipide um 15 bis 20%, der Lipidphosphorwerte um 19 bis 56% und des Gesamtcholesterins um 23 bis 66%.

Church behandelte Patienten nach Herzinfarkten mit Triac. Nach peroraler Gabe von 1 mg der Substanz täglich über 3 Wochen kam es zu keiner deutlichen Änderung der Serumlipidwerte. Erst mit 4 mg Triac täglich wurden Senkungen des Gesamtcholesterinwertes bei einzelnen Patienten gesehen, die jedoch nur temporär waren und die sich trotz weiterer Behandlung zurückbildeten. Ein Teil der Patienten klagte über Nervosität und Magenbeschwerden. *Oliver* kam bei Patienten, die ebenfalls einen klassischen Herzinfarkt durchgemacht hatten, zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Vor allem beobachtete dieser Autor zunehmende pektanginöse Beschwerden als Nebenerscheinungen. Bei euthyreoiden hypercholesterinämischen Personen nach Myokardinfarkt konnte *Boyd* mit 40 bis 100 γ T_3, täglich per os gegeben, eine Senkung des Serumcholesterinspiegels und Abnahme des Körpergewichtes erzielen bei einem mittleren Anstieg des Grundumsatzes um 11%. Jedoch wurden gleichzeitig vermehrte Anfälle von Angina pectoris beobachtet. Kleine Dosen führten zu einer mäßigen Senkung des Cholesterinspiegels und keiner Änderung des Körpergewichtes und des Grundumsatzes. *Mackay* sah bei Patienten mit Hyperlipämie und Hypercholesterinämie, die Triac erhielten, ebenfalls zunächst ein deutliches Absinken der Cholesterinwerte bei unveränderten Grundumsatzwerten, jedoch kam es auch bei diesen Patienten trotz Fortführung der Behandlung zu einem Wiederanstieg der Choleresterinwerte auf den Ausgangswert ungefähr in der 4. Behandlungswoche. Bei dem gleichen Krankheitsbild sahen *Menzies*

und *Jouan* ähnliche Reaktionen, dagegen keine Einwirkung auf den normalen Cholesterinspiegel. *Bansi* behandelte eine Anzahl adipöser Patienten mit T_3. Das Präparat wurde gut vertragen, führte zu einer befriedigenden Gewichtsabnahme und Grundumsatzsteigerung und Senkung der erhöhten Serumcholesterinwerte.

Schrifttum: Adie, E. H., Paschkis, K. E., Cantarow, A.: Acta endocr. (Kbh.), 29 (1958), S. 435. — Albright, E. C., Larson, F. C., Tomita, K., Lardy, H. A.: Endocrinology, 59 (1956), S. 252. — Alexander, W. D., Johnson, K. W. M.: Clin. Sci., 15 (1956), S. 593. — Alexander, W. D., Bisset, S. K.: Lancet, 275 (1958), S. 1265. — Anderson, A., Hausmann, W.: Lancet, 271 (1956), S. 999. — Bansi, H. W.: Ärztl. Praxis, 9 (1957), S. 1. — Bansi, H. W., Fretwurst, F., Meier, J.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 1053. — Bansi, H. W.: Dtsch. med. J., 9 (1958), S. 414. — Barac, G.: Arch. int. Pharmacodyn., 107 (1956), S. 101. — Barac, G.: Arch. int. Physiol., 64 (1956), S. 530. — Barac, G.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 1484. — Barac, G.: Rev. méd. Liège, 11 (1956), S. 669. — Barac, G., Busset, R.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 151 (1957), S. 626. — Barac, G.: Rev. méd. Liège, 12 (1957), S. 173. — Barker, S. B.: Endocrinology, 59 (1956), S. 548. — Barker, S. B., Lewis, W. J.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 91 (1956), S. 650. — Barker, S. B.: Endocrinology 61 (1957), S. 534. — Barna, S., Szabó, G.: Acta med. Acad. Sci. hung., 10 (1957), S. 339. — Bastenie, P. A., Ermans, A. M.: Helv. med. Acta, 24 (1957), S. 188. — Bastenie, P. A., Ermans, A. M.: Endocrinology, 62 (1958), S. 245. — Beierwaltes, W. H., Ruff, G. E.: A. M. A. Arch. intern. Med., S. 101 (1958), S. 569. — Beisel, W. R., Zerzan, C. J. jr., Rubini, M. E., Blythe, W. B.: Amer. J. Physiol., 195 (1958), S. 357. — Béraud, T., Vannotti, A.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 56. — Béraud, T., Vannotti, A.: Exp. Med. Surg., 15 (1957), S. 138. — Bertolini, A. M., Guardamagna, C., Massari, N.: Acta vitamin. (Milano), 12 (1958), S. 7. — Blohmke, M.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 1432. — Boyd, G. S., Oliver, M. F.: Symposium über Arteriosklerose v. 8. — 10. 8. 1956 in Basel, Verlag B. Schwabe, Basel (1957), S. 384. — Bradlow, H. L., Hellman, L., Zumoff, B., Gallagher, T. F.: Science, 124 (1956), S. 1206. — Brooks, R. V., Hetzel, B. S., McSwiney, R. R., Prunty, T. G.: J. Endocr., 15 (1957), S. 320. — Bruce, H. M., Pitt-Rivers, R., Sloviter, H. A.: J. Endocr., 10 (1954), S. 340. — Church, G., Lawrie, T. D. V., Pirrie, R.: Scot. med. J., 2 (1957), S. 293. — Courrier, R., Roche, J., Michel, O., Michel, R., Colonge, R. M. A.: C. R. Acad. Sci. (Paris), 243 (1956), S. 5. — Courrier, R., Roche, J., Michel, O., Michel, R., Colonge, R. M. A.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 1125. — Courrier, R., Roche, J., Michel, O., Colonge, A.: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris), 38 (1956), S. 1245. — Courrier, R., Roche, J., Michel, O., Michel, R., Colonge, A.: C. R. Acad. Sci. (Paris), 245 (1957), S. 1356. — Crispell, K. R., Kahana, S., Hyer, H.: J. clin. Invest., 35 (1956), S. 121. — Crispell, K. R., Coleman, J.: J. clin. Invest., 35 (1956), S. 475. — Crispell, K. R., Coleman, J., Hyer, H.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 1305. — Crispell, K. R., Williams, G. A., Parson, W., Hollifield, G.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 221. — De Felice, E. A.: Experientia (Basel), 13 (1957), S. 323. — De Graeff, J., Wicht, C. L., Querido, A.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 328. — Del Castillo, E. B., Trucco, E. de Burd, E. H.: Medicina (B. Aires), 16 (1956), S. 285. — Deriaz, H.: Praxis, 46 (1957), S. 349. — Derome, G., Mahaux, J., Henry, J. A.: Ann. Endocr. (Paris), 18 (1957), S. 1030. — Dickens, F., Salmony, D.: Biochem. J., 64 (1956), S. 645. — Donhoffer, S.: Acta physiol. Acad. Sci. hung., 10 (1956), S. 131. — Donhoffer, S., Várnai, I., Sziebert-Horváth, E.: Acta physiol. Acad. Sci. hung., 14 (1958), S. 61. — Donhoffer, S., Várnai, I., Szieberth-Horváth, E.: Pflüg. Arch. ges. Physiol., 266 (1958), S. 642. — Donhoffer, S., Várnai, I., Sziebert-Horváth, E.: Acta physiol. Acad. Sci. hung., 14 (1958), S. 265. — Donhoffer, S., Várnai, I., Szieberth-Horváth, E.: Nature (Lond.), 181 (1958), S. 345. — Doniach, D., Hudson, R. V., Trotter, W. R., Waddams, A.: Clin. Sci., 17 (1958), S. 519. — Duncan, C. H., Best, M. M.: Endocrinology, 63 (1958), S. 169. — Engel, E., Wenger, P.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 688. — Enneker, C., Kessler, F. J., Krüskemper, H. L.: Acta endocr. (Kbh.), 29 (1958), S. 565. — Farris, E. J.: Ann. Rev. Med. (1956), S. 97. — Farris, E. J., Colton, S. W.: J. Urol. (Baltimore), 79 (1958), S. 863. — Feldman, J. D.: Amer. J. Physiol., 188 (1957), S. 30. — Feldmesser-Reiss, E. E.: Brit. med. J. (1957), S. 1304. — Feldmesser-Reiss, E. E.: J. nerv. ment. Dis., 127 (1958), S. 540. — Fell, H. B., Mellanby, E.: J. Physiol. (Lond.), 133 (1956), S. 89. — Fields, E. M.: J. Amer. med. Ass., 163 (1957), S. 817. — Flach, F. F., Cellan, C. I., Rawson, R. W.: Amer. J. Psychiat., 114 (1958), S. 841. — Flock, E. V., Bollman, J. L., Grindlay, J. H., Orvis, A. L.: Amer. J. Physiol., 187 (1956), S. 407. — Flock, E. V., Bollman, J. L., Grindlay, J. H.: Amer. J. Physiol., 189 (1957), S. 420. — Flock, E. V., Bollman, J. L., Grindlay, J. H., McKenzie, B. F.: Endocrinology, 61 (1957), S. 461. — Ford, D. H., Corey, K. R., Gross, J.: Endocrinology, 61 (1957), S. 426. — Ford, D. H., Gross, J.: Endocrinology, 63 (1958), S. 549. — Ford, D. H., Gross, J.: Endocrinology, 62 (1958), S. 416. — François, R.: Pédiatrie, 12 (1957), S. 943. — Freedberg, A. S., Hamolsky, M. W.: Trans. Ass. Amer. Phycns., 69 (1956), S. 255. — Fremont-Smith, K., Iber, F. L., Plough, I. C.: J. clin. Invest., 36 (1957), S. 1313. — Gemmill, C. L.: Amer. J. Physiol., 187 (1956), S. 323. — Gemmill, C. L.: Amer. J. Physiol., 195 (1958), S. 385. — Goolden, A. W. G., Burrell, C. D.: Brit. med. J. (1957), S. 1028. — Greer, M. A.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 1466. — Hamolsky, M. W., Stein, M., Freedberg, A. S.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 33. — Hédon, L., Macabies, J., Bassères, F., Braun-Blanquet: C. R. Soc. Biol. (Paris), 152 (1958), S. 1750. — Hédon, L., Macabies, J., Bassères, F., Orsetti, A.: J. Physiol. (Paris), 50 (1958), S. 313. — Heimberg, M., Park., J., Isaacs, A., Pitt-Rivers, R.: Endocrinology, 57 (1955), S. 756. — Helm, A. H.: Int. Rec. Med., 170 (1957), S. 86. — Hetzel, B. S., Williams, R., Lander, H.: Aust. Ann. Med., 6 (1957), S. 218. — Hetzel, B. S., Charnock, J. S., Good, B. F.: Nature (Lond.), 182 (1958), S. 1166. — Hines, C. R.: Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch., 31 (1957), S. 99. — Hirvonen, L., Lybeck, H.: Acta physiol. scand., 36 (1956), S. 23. — Hirvonen, L., Lybeck, H., Pylkkänen, P.: Ann. Med. exp. Fenn., 34 (1956), S. 95. — Horrax, T. M.: J. Urol. (Baltimore), 80 (1958), S. 49. — Hortling, H., Latvalahti, J.: Ann. Med. intern. Fenn., 46 (1957), S. 53. — Hutchison, J. H., Arneil, G. C., McGirr, E. M.: Lancet, 273 (1957), S. 314. — Hydovitz, J. D., Arons, W. L.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 1332. — Isaacs, M. C., Horowitz, H. B., Sachs, B. A., Essig, A., Weston, R. E.: Fed. Proc., 15 (1956), S. 99. — Jouan, P., Hazard, C., Pailheret, J., Barré, F.: Ann. Endocr. (Paris), 19 (1958), S. 473. — Kearns, J. E.: Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch., 31 (1957), S. 97. — Klein, E.: Acta endocr. (Kbh.), 28 (1958), Suppl., 38, S. 61. — Kleinfeld, M., Rosenthal, A., Stein, E.: Amer. J. Physiol., 195 (1958), S. 63. — Krüskemper, H. L.: Acta endocr. (Kbh.), 28 (1958), S. 373. — Krüskemper, H. L.: Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch., 9 (1958), S. 213. — Kupperman, H. S., Epstein, J. A.: J. Amer. Geriat. Soc., 6 (1958), S. 87. — Kyle, L. H., Canary, J. J., Meyer, R. J., Pac, F. P.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 950. — Langanke, E.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 454. — Larson, F. C., Tomita, K., Albright, E. C.: J. Lab. clin. Med., 50 (1957), S. 924. — Larson, F. C., Albright, E. C.: Endocrinology, 63 (1958), S. 183. — Lassiter, W. E., Stanbury, J. B.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 903. — Le Breton, E., Le van Hung: C. R. Acad. Sci. (Paris), 242 (1956), S. 1357. — Lelong, M., Joseph, R., Canlorbe, P., Deltour, G., Borniche, P., Scholler, R.: Sem. Hôp. (Paris), 32 (1956), S. 1777. — Lerman, J., Pitt-Rivers, R.: J. clin. Endocr., 15 (1955), S. 653. — Lerman, J., Pitt-Rivers, R.: J. clin. Endocr., 16 (1956), S. 1470. — Linquette, M., Gérard, A.: Lille méd., 3 (1958), S. 243. — Lissitzky, S., Michel, R., Roche, J., Roques, M.: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris), 38 (1956), S. 1413. — Lurie, M. B., Ninos, G. S.: Amer. Rev. Tuberc., 73 (1956), S. 434. — Lybeck, H.: Acta physiol. scand., 37 (1956), S. 215. — Macdonald, D. W.: Brit. med. J. (1958), S. 1144. — Mackay, I. R., Goble, A. J., Sparkes, F.: Med. J. Aust., 44 (1957), S. 571. — Malamos, B., Daikos, G., Samara, V.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 5. — Mandl, W.: Wien. med. Wschr., 108 (1958), S. 538. — McConahey, W. M., Owen, C. A.: J. clin. Endocr., 16 (1956), S. 1480. — McCullagh, E. P., Clamen, M., Gardner, W. J.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 1277. — Melby, J. C., Bradley, G. M., Spink, W. W.: Clin. Res. Proc., 6 (1958), S. 280. — Menzies, J. S., Cooper, W. F.: Med. J. Aust., 44 (1957), S. 573. — Michel, R., Truchot, R., Tron-Loisel, H.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 2082. — Michel, R., Etling, N.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 151 (1957), S. 36. — Michel, R., Cabanne, F., Truchot, R., Tron-Loisel, H.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 151 (1957), S. 479. — Michel, R., Pitt-Rivers, R.: Biochim. biophys. Acta, 24 (1957), S. 213. — Michel, R., Truchot, R.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 152 (1958), S. 171. — Mills, L. C., Handley, C. A., Moyer, J. H.: Amer. J. med. Sci., 233 (1957), S. 546. — Money, W. L., Meltzer, R. I., Young, J., Rawson, R. W.: Endocrinology, 63 (1958), S. 20. — Moore, T. M., O'Neal, L. W.: Surg. Forum, 6 (1956), S. 428. — Morton, J. H.: J. Amer. med. Ass., 165 (1957), S. 124. — Mündnich, K.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 1533. — Murphy, W. H. jr., Wiens, A. L., Watson, D. W.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 99 (1958), S. 213. — Myant, N. B.: Clin. Sci., 17 (1958), S. 75. — Myant, N. B.: J. Physiol. (Lond.), 142 (1958), S. 329. — Nataf, B., Michel, R., Roche, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 1088. — Nataf, B., Sfez, M.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 152 (1958), S. 1337. — Newcomer, W. S.: Amer. J. Physiol., 190 (1957), S. 413. — Newman, St., Escamilla, R. F.: Calif. Med., 88 (1958), S. 206. — Nutter, J. E., Gemmill, C. L., Myrvik, Q. N.: Fed. Proc., 17 (1958), S. 528. — Oliver, M. F., Boyd, G. S.: Lancet, 272 (1957), S. 124. — Owen, J. A., Engel, F. L.: Endocrinology, 63 (1958), S. 122. — Perlmutter, M., Slater, S.: J. Amer. med. Ass., 158 (1955), S. 718. — Pitt-Rivers, R.: Lancet, 265 (1953), S. 234. — Pitt-Rivers, R., Thibault, O.: C. R. Acad. Sci. (Paris), 240 (1955), S. 668. — Pitt-Rivers, R., Trotter, W. R.: Brit. J. exp. Path., 38 (1957), S. 97. — Plamondon, C. A., Selenkow, H. A., Wiswell, J. G., Asper, S. P.: Bull. Johns Hopk. Hosp., 102 (1958), S. 88. — Postel, S.: Endocrinology, 60 (1957), S. 53. — Rall, J. E., Pearson, O. H., Lipsett, M. B., Rawson, R. W.: J. clin. Endocr., 16 (1956), S. 1299. — Rawson, R. W.: J. clin. Endocr., 16 (1956), S. 1405. — Reed, D. C., Browning, W. H., O'Donnell, H. F.: J. Urol. (Baltimore), 79 (1958), S. 868. — Reisert, P. M.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1903. — Remolar, J. M., Müller, F. E., Drago, J. C., Anapios, R.: Pren. méd. argent., 45 (1958), S. 1234. — Rich, C.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 1024. — Roberts, K. E., Firmat, G., Prunier, J., Schwartz, M. K., Rawson, R. W.: Endocrinology, 59 (1956), S. 565. — Roche, J., Michel, R., Wolf, W., Etling, N.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 148 (1954), S. 1738. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P., Wolf, W.: C. R. Acad. Sci. (Paris), 241 (1955), S. 1880. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P., Wolf, W.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 255. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P., Wolf, W.: Endocrinology, 59 (1956), S. 425. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P., Wolf, W.: Ann. pharm. franç., 14 (1956), S. 161. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 629. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P.: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris), 38 (1956), S. 941. — Roche, J., Michel, R., Etling, N., Jouan, P.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 1320. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P., Wolf, W.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 150 (1956), S. 461. — Roche, J., Michel, R., Truchot, R., Wolf, W., Michel, O.: Biochim. biophys. Acta, 20 (1956), S. 337. — Roche, J., Michel, R., Jouan, P.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 10 (1957), S. 168. — Roth, C. J.: Ann. Endocr. (Paris), 17 (1956), S. 817. — Ruegamer, W. R., Yunis, S.: Fed. Proc., 16 (1957), S. 239. — Sachs, B. A., Danielson, E., Isaacs, M. C., Weston, R. E.: J. clin. endocr., 18 (1958), S. 506. — Sampson, M. C., Balls, K. F., Hydovitz, J. D., Rose, E.: J. clin. Endocr., 16 (1956), S. 980. — Schäfer, L.: Tuberk.-Arzt, 11 (1957), S. 671. — Sherwin, A. C., Flach, F. F., Stokes, P. E.: Amer. J. Psychiat., 115 (1958), S. 166. — Smollar, L.: Calif. Med., 88 (1958), S. 288. — Špaňár, E., Baláž, V.: Z. ges. inn. Med., 13 (1958), S. 652. — Spencer, R. P., Henkelmann, C. R., King, E. R.: Metabolism, 7 (1958), S. 119. — Stachowiak, H.: Ärztl. Praxis, 10 (1958), S. 659. — Starr, P., Goodwin, W.: Metabolism, 7 (1958), S. 287. — Stein, J. A., Griem, M. L.: Nature (Lond.), 182 (1958), S. 1681. — Strisower, E. H., Gofman, J. W., Strisower, B., DeLalla, O.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 721. — Surtees, S. J., Ginsberg, S.: Postgrad. med. J., 34 (1958), S. 443. — Tapley, D. F.: J. biol. Chem., 222 (1956), S. 325. — Tata, J. R., Rall, J. E., Rawson, R. W.: Endocrinology, 60 (1957), S. 83. — Tata, J. R.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 95 (1957), S. 362. — Tata, J. R.: Biochim. biophys. Acta, 28 (1958), S. 95. — Taurog, A., Harris, G. W., Tong, W., Chaikoff, I. L.: Endocrinology, 59 (1956), S. 34. — Taurog, A., Wheat, J. D., Chaikoff, I. L.: Endocrinology, 58 (1956), S. 120. — Thibault, O., Pitt-Rivers, R.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 149 (1955), S. 880. — Thibault, O., Pitt-Rivers, R.: Lancet, 268 (1955), S. 285. — Thibault, O.: Ann. Endocr. (Paris), 17 (1956), S. 35. — Thibault, O.: Arch. Sci. physiol., 10 (1956), S. 423. — Thibault, O.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 10 (1957), S. 230. — Thomas, C. G.: Surg. Gynec. Obstet., 106 (1958), S. 137. — Timiras, P. S., Woodbury, D. M.: Endocrinology, 58 (1956), S. 181. — Von Tirschek: Z. Haut- u. Geschl.kr., 25 (1958), S. 57. — Tomita, K., Lardy, H. A.: J. biol. Chem., 219 (1956) S. 595. — Tomita, K., Lardy, H. A., Larson, F. C., Albright, E. C.: J. biol. Chem., 224 (1957), S. 387. — Travell, J., Karp, D., Rinzler, S. H.: Rhumatologie (1956), S. 275. — Trotter, W. R.: Lancet, 269 (1955), S. 374. — Trotter, W. R.: Lancet, 270 (1956), S. 885. — Trotter, W. R.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 10 (1957), S. 270. — Vanarsdel, P. P. jr., Williams, R. H.: J. biol. Chem., 223 (1956), S. 431. — Vanarsdel, P. P. jr., Williams, R. H.: Amer. J. Physiol., 185 (1956), S. 77. — Vanarsdel, P. P. jr., Williams, R. H.: Amer. J. Physiol., 186 (1956), S. 440. — Van Zyl, A.: J. Endocr., 16 (1957), S. 213. — Walker, D. G.: Bull. Johns. Hopk. Hosp., 101 (1957), S. 101. — Wallach, E. E., Lubash, G. D., Cohen, B. D., Rubin, A. L.: J. Amer. med. Ass., 167 (1958), S. 1921. — Warthin, T. A., Boshell, B. R.: A. M. A. Arch. intern. Med., 100 (1957), S. 319. — Weidenhamer, J. E.: Amer. Practit., 8 (1957), S. 419. — Westermann, E.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 228 (1956), S. 159. — Wiscott, A.: Ärztl. Praxis, 10 (1958), S. 219. — Wiswell, J. G., Asper, S. P. jr.: Bull. Johns. Hopk. Hosp., 102 (1958), S. 115. — Zadunaisky, J. A.: Rev. Soc. argent. Biol., 33 (1957), S. 228. — Zadunaisky, J. A.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 152 (1958), S. 185. — Zondek, H., Leszynsky, H. E., Zondek, G. W.: Lancet, 271 (1956), S. 255. — Zondek, H., Kaatz, A., Leszynsky, H. E., Margoliash, E., Stein, J.: Brit. med. J. (1958), S. 546. — Zondek, H., Leszynsky, H. E., Zondek, G. W.: Acta endocr. (Kbh.), 29 (1958), S. 47.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. M. Blohmke, Frankfurt (M.), Teplitz-Schönauer-Straße 7.

Buchbesprechungen

Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Begr. von W. v. Möllendorff, fortgef. von W. Bargmann. Bd. IV: Nervensystem. Vierter Band — Dritter Teil: Sensible Ganglien von Joachim-Hermann Scharf. 485 S., 298 z. T. farb. Abb., ersch. 1958, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. Preis: geb. DM 198.—, Halbfranz DM 216,—.

Die umfassende Darstellung betrifft vorwiegend die Spinalganglien und die ihnen gleichzustellenden Ganglien des V, IX und X Hirnnervs. Nach einem geschichtlichen Überblick über die einschlägigen Forschungen wird die Phylogenese und vergleichende Anatomie abgehandelt. Weitere Kapitel schildern Ontogenese, allgemeine und topographische Anatomie, Feinbau und Zytologie der sensiblen Ganglien. 298 sorgfältig ausgewählte, zum Teil farbige Bilder ergänzen den Text. Ein nicht unerheblicher Teil der durchweg mit ausführlichen Legenden versehenen Abbildungen entstammt den Arbeiten des Verf. und seiner Mitarbeiter. In dem 485 Seiten starken Text sind alle wichtigen neueren Forschungsergebnisse über sensible Ganglien mit großer Sachkenntnis verarbeitet. Der Verf. hat darüber hinaus nicht die Mühe gescheut, auch alte bereits in Vergessenheit geratene Arbeiten zusammenzutragen und kritisch zu sichten. Die über den bei Handbuchbeiträgen üblichen Umfang hinausragende Verarbeitung des älteren Schrifttums verleiht dem vorliegenden monographischen Beitrag eine zusätzliche medizinhistorische Note. Daß der Verf. bei diesem gründlichen Literaturstudium manches neuere Forschungsergebnis in früheren, bereits vergessenen Arbeiten auffinden konnte, sei dankbar vermerkt.

Prof. Dr. med. *T. von Lanz*, München

H. J. Thum: **Narkose-Fibel für klinische und ambulante operative Eingriffe.** VII, 103 S., 10 Abb. Georg Thieme, Stuttgart, 1958. Preis: kart. DM 13,50.

Die Narkosefibel von Dr. H. J. Thum befaßt sich mit allen Fragen, die im täglichen Klinikbetrieb oder in der Ambulanz auftreten. Einige klar umgrenzte Kapitel der Pharmakologie und Physiologie enthalten theoretische Voraussetzungen, deren Kenntnis zur Durchführung guter Narkosen unerläßlich ist. Vor- und Nachteile werden bei der Beschreibung der einzelnen Narkoseverfahren erwähnt und lassen damit deren Indikation erkennen. Auch die für eine gute Anästhesie so wertvollen Maßnahmen zur Vorbereitung werden ausführlich beschrieben. Der Anästhesist findet viele Anregungen bezüglich der Wahl des Narkoseverfahrens. Das Buch enthält eine große Anzahl praktischer Hinweise, die dem Anästhesisten gute Hilfe leisten. Sie sind wohlabgewogen und beweisen die umfassende eigene Erfahrung des Verfassers, der Wesentliches auswählte und auf die Beschreibung weniger erprobter Verfahren bewußt verzichtete.

Es ist zu wünschen, daß dieses klar und übersichtlich verfaßte Buch weitgehende Verbreitung findet.

Dr. med. *L. Holmeister*,
Krankenhaus rechts der Isar, München 8

M. Reifferscheid: **Der Dickdarmpolyp.** VII, 50 S., 10 Abb. und 21 Tab. Vortr. a. d. prakt. Chirurgie, Heft 54. F. Enke, Stuttgart 1959. Preis: DM 11,40.

Man sollte sich bei der Durcharbeitung dieses Heftes nicht von der Menge des angezogenen Fachschrifttums verdrießen lassen. Ergibt sich doch aus ihm nicht nur eine Vielfalt von theoretischer Kenntnis über die Darmpolypenfrage, sondern auch ein recht klar gezeichnetes Gerüst von Richtlinien, die für die klinische Beurteilung und für die Behandlung im Einzelfall nutzbar gemacht werden können und müssen. Des Verfassers Geschick, das Wesentliche all dieser Fragestellungen in knapper und vor allem in recht übersichtlicher Form niedergelegt zu haben, muß besonders anerkannt werden; zumal er aus eigener Erfahrung manches Wissenswerte hat beitragen können. Seine Forschungen über die Auswertung der anaeroben Glykolyse im Gewebsstoffwechselversuch sind nur ganz kurz eingeflochten und belasten die Darstellung nicht.

Es kann deshalb die kleine Schrift nicht nur „aus der praktischen Chirurgie", sondern auch für sie, dem Chirurgen als willkommener Führer auf einem schwer übersehbaren Gelände angelegentlich empfohlen werden. Allerdings wird auch dem Allgemeinarzt wirkungsvoll vor Augen geführt, welches Maß ärztlicher Verantwortung auf der Betreuung eines jeden mit Dickdarmpolypen behafteten Kranken liegt. Prof. Dr. med. *E. Seifert*, Würzburg

Herbert F. J. Weber: **Die neurovegetativen Funktionsstörungen des Urogenitalsystems.** 150 S., 14 Abb., ersch. 1959 bei Springer Verlag, Wien. Preis: brosch. DM 22,—.

Dem Autor kommt das Verdienst zu, alle die Krankheiten und Leiden zusammengefaßt zu haben, die mit den herkömmlichen Methoden nicht zur Zufriedenheit von Patient und Arzt behandelt werden konnten.

Einer ausführlichen Beschreibung des vegetativen Systems und der Klinik der vegetativen Funktionsstörungen folgt der urologische Teil.

Wie der Verfasser betont, gelingt es, einige Krankheitsbilder des uropoetischen Systems, wie Reizblase, Motilitäts- und Tonusstörungen des Nierenbeckens und der Blase therapeutisch zu beeinflussen. Weniger geklärt sind dagegen die neurovegetativen Dysregulationen des Genitale; jedoch zeigt sich auch hier schon eine Abgrenzung einiger Krankheitsbilder auf neurovegetativer Basis. Im speziellen Teil wird außerdem an Hand zahlreicher Krankheitsgeschichten auf die Therapie hingewiesen, die Erfolge werden kritisch den Mißerfolgen gegenübergestellt. Dieser Ergänzungsband der Acta Neurovegetativa bringt nicht nur dem Urologen, sondern jedem, der sich mit den Störungen des vegetativen Systems beschäftigt, zahlreiche Anregungen und therapeutische Hinweise.

Dr. med. *H. P. Jung*, Urologisches Krankenhaus,
München 15, Thalkirchner Str. 48

Eckart Wiesenhütter: **Entwicklung, Reifung und Neurosen.** Medizinisch-anthropologische Lehren, angewandt auf Diagnostik und Therapie. Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. V. E. Freiherr von Gebsattel, 1958. VIII, 146 S. Beiträge aus der allgemeinen Medizin. — Eine Schriftenreihe, begründet von Viktor von Weizsäcker. — 13. Heft. Preis: kart. DM 17,—.

Das Buch versucht keine Übersicht oder Beschreibung der Neurosen des Kindes- und Jugendalters, sondern greift aus der Fülle derselben einige besonders häufige und charakteristische, wie Bettnässen, Stottern, Lügen, Streunen, sexuelle Schaulust und Onanie, heraus. Die zur Anwendung kommende Betrachtungsweise ist die der „personalen" oder „anthropologischen" Medizin, wie sie in Deutschland vor allem durch *von Weizsäcker* und *von Gebsattel* repräsentiert wird. In klarer und verständlicher Weise schildert der Autor eindrucksvolle Fälle, stets bemüht, „nicht die Krankheitserscheinungen am Menschen, sondern den Menschen in seiner Krankheit" zu zeigen. Dies gelingt in überzeugender Weise.

Aus derselben Sicht heraus geschieht auch die Therapie, der es nicht um Symptombeseitigung, sondern um Befreiung des Kranken aus seinen Lebens- und Entwicklungsschwierigkeiten geht. *Wiesenhütter* stellt sich bewußt in die Reihe jener Ärzte, wie *Hippokrates* und *Sokrates*, die in der Mäeutik die wesentliche Aufgabe des Arztes im Heilungsprozeß sehen.

Dr. med. *Johannes Cremerius*, München

W. Duque Estrada, G. E. Jayle et coll.: **Actualités latines d'Ophtalmologie.** (Anesthésie, Champ visuel, Glaucome, Méthodes d'examen, Pathologie médicale, Strabisme, Technique chirurgicale.) 314 S., 142 Abb. Masson et Cie., Paris 1958. Preis: kart. fr. 3500,—.

Den angloamerikanischen „Modern Trends" stellen bekannte Ophthalmologen der französisch, italienisch, portugiesisch und spanisch sprechenden Länder die „Lateinischen Aktualitäten" gegenüber — als Ergänzung und nicht als Konkurrenz: in der Aufzählung der Herausgeber wird nach den Ehrenvorsitzenden des Kollegiums ein Internationaler Koordinationsausschuß genannt (je ein Engländer, Deutscher und Amerikaner). In acht Kapiteln berichten hervorragende Wissenschaftler über Probleme der Anaesthesie bei Augenoperationen, ophthalmologische Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, Glaukom, Schielen und pathologisch-anatomische Fragen. Den Augenarzt sollte die Mehrsprachigkeit (12 französische, je 3 portugiesische und italienische und 2 spanische Arbeiten) nicht vom Studium der „Lateinischen Aktualitäten" abschrecken; dem Nichtaugenarzt wird beim Durchblättern bewußt, welche Vielfalt hochspezialisierter Arbeitsrichtungen auch das sogenannte „kleine Fach" der Augenheilkunde umfaßt. Prof. Dr. med. *H. Remky*, München

KONGRESSE UND VEREINE

9. Lindauer Psychotherapiewoche

Professor Ernst Speer, 70 Jahre alt

Die vom 4. Mai bis zum 9. Mai 1959 dauernde 9. Lindauer Psychotherapiewoche fand ihre Fortsetzung in einer Übungswoche vom 11.—16. Mai 1959. Der Begründer dieser so wichtigen ärztlichen Fortbildungsveranstaltung, Professor Ernst Speer, gab, dicht vor seinem 70. Geburtstag stehend, die Leitung an den Münchener Nervenarzt und Psychotherapeuten, Dr. *Helmuth Stolze*, ab, der ihm auch verwandtschaftlich verbunden ist. So bedeutete die Tagung dieses Jahres in gewissem Sinn zu gleicher Zeit einen Abschluß und einen Anfang. Beruhigt konnten die seit der Begründung 1950 mehr oder weniger regelmäßig erscheinenden Teilnehmer feststellen, daß auch diese Tagung den Stempel der Persönlichkeit des Begründers trug.

Wie Stolze einleitend ausführt, ist die Tagung ja vor allem der Fortbildung psychotherapeutisch interessierter Ärzte nach der praktischen Seite hin gewidmet, wobei ebensosehr grundlegende theoretische Anschauungen allgemein verständlich dargestellt als auch praktisch-technische Fragen theoretisch und praktisch übermittelt werden sollen; besonders soll auch ein fruchtbarer Austausch zwischen klinischer Forschung und psychotherapeutischer Praxis gefördert werden.

Diese Aufgabe wurde in der Tagung dieses Jahres so angegangen, daß ein zentrales Gesamtthema, von Stolze als **„Psychotherapie und Menschlichkeit"** charakterisiert, die Vorträge zusammenhalten sollte. Internisten, Psychiater, Neurologen, Pharmakologen und praktische Psychotherapeuten schlossen sich bei diesem Unternehmen zusammen und bemühten sich darum, die von Professor Speer stets in den Mittelpunkt der Theorie gestellte Lehre von der Bedeutung des Erlebnisses des ganzen lebendigen Menschen lebendig zu gestalten und den Hörern und praktischen Teilnehmern zu übermitteln.

Bereits der erste Tag, Montag, der 4. Mai, brachte auf höchstem Niveau zwei glänzende Vorträge über das Thema **„Vom Schmerz"**. Da der erste der vorgesehenen Redner, Prof. *Plügge*-Heidelberg, leider durch Krankheit am Erscheinen verhindert war, übernahmen Prof. A. Prinz zu Auersperg, Concepcion-Chile, Nervenarzt, Physiologe und Lebensforscher, und der Pharmakologe Prof. J. D. Achelis, Mannheim, das große Thema, geteilt in eine Betrachtung mehr nach Schmerzformen und einer solchen nach Schmerzarznei. Allgemein interessant war besonders, daß Prinz zu Auersperg das viel erörterte Sekundenphänomen nicht nur bestätigen, sondern auch theoretisch unterbauen konnte. Sehr mit Recht wehrte er sich auch gegen das heute viel verbreitete tendenziöse Mißverständnis, als bedeute jede Symptomheilung einen unzureichenden Notbehelf. Aus den Ausführungen von Achelis, die eine großartige Übersicht über die Pharmakologie der Schmerzbehandlung brachten, war psychotherapeutisch besonders interessant, daß bei den von ihm mit Recht energisch abgelehnten Versuchen einer Diabetesbehandlung mit kleinen Morphiumdosen wohl Hautjucken und Durst milder wurden, die Zuckertoleranz aber unverändert blieb. Wie *Mohr* bereits vor einem halben Jahrhundert nachwies, ist es nicht selten durch hypnotische Ruhestellung möglich, auch die Toleranz zu heben.

„Der Kranke als Subjekt und Partner", das Leitthema des zweiten Tages, wurde in außerordentlich feinsinniger und tiefgründiger Weise von W. F. Seemann, Heidelberg, Prof. A. Derwort und W. Bräutigam, Heidelberg, so gedrängt und inhaltsreich erörtert, daß eine erneute referierende Konzentration nicht möglich ist. Alle drei Vortragenden stellten ihre Ausführungen in den Dienst der schwierigen Aufgabe das gedanken- und problemreiche Werk *Viktor v. Weizsäckers* für einen weiteren Hörerkreis lebendig zu machen, verdanken wir diesem Autor doch die Einführung „des Subjektes" in die allgemeine Medizin. Nur bei Verständnis und Achtung vor den Selbstschilderungen unserer Kranken *(Semon)*, in stets offener Freiheit für die innere Begegnung *(Derwort)* und in sinngemäßer Anpassung an die verschiedenen Aufgaben der Allgemeinpraxis und der speziellen Psychotherapie kann dieser entscheidend wichtige Einbau der lebendigen menschlichen Persönlichkeit bei beiden Teilhabern der ärztlichen Begegnung ermöglicht werden.

„Praxis der Psychotherapie", der Gegenstand des dritten Tages, wurde von dem Praktiker Dr. K. Wolter, Coburg, anregend und anschaulich behandelt, der zeigte, daß vom ersten Kontakt bis zu den in der Praxis möglichen psychotherapeutischen Maßnahmen ein in gewissem Maße stufenförmiger Entwicklungsgang besteht; Priv.-Doz. G. Clauser, Freiburg, und sein Mitarbeiter H. Enke legten in temperamentvollen und anschaulichen Ausführungen die wichtigen Erfahrungen aus der neu begründeten Abteilung für klinische Psychotherapie (Medizinische Klinik Prof. *Heilmeyer)* dar und konnten erneut wichtigste Beiträge dafür liefern, daß besonders in Klinik und Praxis Psychotherapie keinesfalls gleichbedeutend mit Psychoanalyse sein muß. Hier liegt ein entscheidend wichtiger Gesichtspunkt für die ganz verschiedene Gestaltung psychotherapeutischer Arbeit in der speziellen Fachpsychotherapie, in der allgemeinen und in der psychiatrischen Klinik, und die Divergenz wird noch offensichtlicher, wenn wir in die Kliniken operativer Art hinübergehen und die außerordentliche Erleichterung und Verbesserung chemischer Narkose durch hypnotische Vorbereitung oder Unterstützung beachten. Hier ist besonders deutlich, daß eine einseitig analytische Auffassung der Psychotherapie völlig an den dringlichen Aufgaben vorübergehen würde, nicht minder an der Aufgabe hypnotischer oder autogener Schmerzbeseitigung bei chirurgischen Eingriffen oder unheilbaren Leidenszuständen. Steht hier doch nicht umsonst die sachgemäße ärztliche Hypnose gewissermaßen in „Idealkonkurrenz" mit neurochirurgischen Verfahren, so daß von einer „hypnotischen Leukotomie" gesprochen werden kann?

„Soziale Faktoren des Krankseins" erörterten am vierten Tage Prof. W. Hollmann, Potsdam, Prof. E. Lindemann, Boston und der Betriebspsychologe und Schüler von *G. R. Heyer*, Dr. A. Ackermann, Kilchberg. Bei den gleichermaßen hochwertigen Ausführungen war besonders die fruchtbare Begegnung des „philosophischen" Deutschland/Europa mit dem pragmatisch-exakten USA; von beiden Seiten wurde fruchtbares Zusammengehen begrüßt.

„Der Mensch zwischen Krankheit und Gesundheit" bedarf vor allem sozialer Wiedereingliederung, die heute nach angelsächsischem Muster nicht eben ideal als Rehabilitation bezeichnet wird. Prof. F. Panse, Düsseldorf, erörterte die allgemeinen psychologischen Voraussetzungen und Fragestellungen, F. Münch, Bochum, betonte die Bedeutung von Potenzstörungen als Unfallfolge, besonders nach Beckenbrüchen und Kopfverletzungen und beleuchtete die Wege zu etwa erfolgreicher Behandlung, und Priv.-Doz. E. Wiesenhütter, Würzburg, hob die gesamte hier liegende Problematik in die Höhen anthropologischer Betrachtung und Besinnung.

Der letzte Tag war einer Ehrenfeier für Prof. *Speer* gewidmet, und begann mit der vorbildlichen Aufführung einer von ihm komponierten Violinsonate origineller Form und neuromantischer Prägung. Prof. K. Kolle, München, gab einen souveränen Überblick über das immer aktuelle Thema **„Psychiatrie und Psychotherapie„** und anschließend Ref. ein paar Bemerkungen über die **Problematik der bionomen Psychotherapie.** Zur Frage der **Ausbildung** äußerten sich Doz. W. Stokvis, Leiden, und Prof. F. Mauz, Münster, beide völlig einig über die großen hier liegenden Schwierigkeiten. G. R. Heyer brachte anschließend großzügige und tiefblickende Betrachtungen über das Thema **„Der Psychotherapeut im Kraftfeld der Therapie"**, und abschließend umriß Prof. W. Schulte, Gütersloh, die uns alle so befassende **„Unruhe des Menschen von heute"** mit ihren Beziehungen zu allen Tiefen und Höhen.

Gibt schon diese kurze Übersicht ein gewisses Bild von dem geschlossenen Reichtum der gelungenen Tagung, der noch durch tiefenpsychologisch erläuterte Filmdemonstrationen von G. R. Heyer wesentlich vermehrt wurde, so führte die Übungsarbeit unter Leitung zahlreicher erfahrener Autoren durch eine Fülle praktisch methodischer Verfahren und typischer Arbeitssituationen in Klinik und Praxis.

Die neue Leitung der Lindauer Psychotherapiewoche hat mit der von einem halben Tausend Teilnehmern besuchten Veranstaltung dieses Jahres erneut bewiesen, daß hier fruchtbarste, gegenwartsnahe und zukunftswichtige Arbeit geleistet wird, die bei treuer Bewahrung im Werke des Begründers lebendiger Zukunft zustrebt.

Prof. Dr. med. *I. H. Schultz*, Berlin

Oberhessiche Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Medizinische Abteilung, Gießen

Sitzung am 9. Mai 1959

W. Graumann, Göttingen: **Histochemie der Schleimdrüsen.** Während seröse und muköse Drüsen auf Grund licht- und elektronenmikroskopischer Merkmale morphologisch unterschieden werden können, erlaubt die morphologische Methode keine weitere Klassifizierung der schleimbildenden Elemente. Eine solche ist aber angesichts der großen Mannigfaltigkeit funktionell verschiedenartiger Schleimstoffe wünschenswert und unter Verwendung histochemischer Arbeitsweisen möglich.

An den Polysaccharidkomponenten der Mukostoffe bieten sich zwei histotechnisch verwertbare Gruppierungen. Wegen des universellen Vorkommens von 1,2-Glykolen lassen sich alle Schleimstoffe mittels der Perjodatleukofuchsinreaktion darstellen. Die sauren Gruppen (Karboxyle, Estersulfate) sind als Träger elektronegativer Ladungen zur Elektroadsorption von Farbstoffkationen befähigt. Auf der Basis der pH-Abhängigkeit der Elektroadsorption kann eine Typisierung von Schleimstoffen durch Basophiliebestimmung durchgeführt werden. Für praktische Routinezwecke genügt oft eine Klassifizierung in drei Aziditätsstufen. Neutrale Schleime sind perjodatreaktiv und nicht basophil, mäßig saure Schleime sind perjodatreaktiv und basophil für Aldehydfuchsin in besonderer Anwendungsform, stark saure Schleime sind perjodatreaktiv und basophil für Aldehydfuchsin und Alcianblau, ebenfalls in spezieller Anwendungsweise. Kombinationsmethoden erlauben die gleichzeitige Darstellung neutraler und saurer Mukostoffe selbst innerhalb individueller Zellen.

Eine weitere Möglichkeit zur Klassifizierung von Drüsenschleimen ergibt sich aus Unterschieden im Ladungsmuster. Der metachromatische Effekt, der durch hohe Ladungsdichte hervorgerufen wird, läßt sich durch Bestimmung der „Stärke der Metachromasie" quantitativ auswerten. Diese wird gemessen durch Ermittlung der Grenzwerte, bis zu welchen bei kontrollierter Störung der metachromatische Adsorptionszustand stabil bleibt. Die Stärke der Metachromasie läßt sich auch fluoreszenzmikroskopisch bestimmen, da der metachromatische Zustand nicht nur durch eine Absorptionsverschiebung, sondern auch durch eine gleichsinnige Verlagerung des Emissionsspektrums gekennzeichnet ist. Der geschilderte methodische Apparat läßt sich ohne Einschränkung auch auf die Polysaccharikomplexe in den Grundsubstanzen der Binde- und Stützgewebe anwenden. Insbesondere auf dem Gebiet der Wachstums- und Degenerationsprozesse sind hier wichtige Aufschlüsse zu erwarten.

Sitzung am 13. Mai 1959

H. Kulenkampff, Würzburg: **Die Bedeutung des Spinalependyms für die postnatale Genese der Glia.** Der Vortrag behandelt die Frage nach der postnatalen Gliogenese am erwachsenen Säugetier (weiße Maus). Die notwendige Voraussetzung, das Vorhandensein von Mitosen im Ependym des Rückenmarkes ist erfüllt: Die Bestimmung der 24-Stunden-Mitosenrate ergab eine zweigipflige Tagesperiodik mit einem Maximum in den Vormittags- und einem in den vormitternächtlichen Stunden. Eine systematische Untersuchung der Rückenmarksglia mittels verschiedener Imprägnationsmethoden zeigte neben den „klassischen" Gliaformen der Astro- und Oligodendrozyten in der unmittelbaren Umgebung des Ependyms sog. „Keulenzellen", die möglicherweise den „Tanyzyten" *Horstmanns* entsprechen. Es ließen sich alle Stadien der Auswanderung solcher Zellen aus dem Ependym morphologisch nachweisen. Das Ausrücken dieser Zellelemente aus dem Verbande geschieht in engem Anschluß an die Gefäßbahn. Die Kapillaren scheinen einen vorgezeichneten Weg für diese Zellen in die Peripherie darzustellen. Ein deutlich nachweisbares Differenzierungsgefälle vom Ependym zum Mittelfeld und von dort in Vorder- und Hinterhorn stützt diese Auffassung. Während im Vorderhorn vorwiegend Astrozyten zu beobachten waren, dominieren im Hinterhorn die Oligodendrozyten und in der Umgebung des Zentralkanals die „Keulenzellen". Im Mittelfeld herrscht ausgesprochene Polymorphie. Auch die Ergebnisse karyometrischer Untersuchungen weisen in die gleiche Richtung: Die Ependymzellkerne gehören einem einheitlichen, log-normalen Kollektiv an, die reifen Gliazellen in der Peripherie des Graues jedoch ergeben numerische Verteilungen mit mehreren Teilkollektiven. Werden unter körperlicher Schwerstarbeit alle Gliazellen, die dazu in der Lage sind zu „Satelliten" (einer Nervenzelle unmittelbar anliegende Gliozyten, (*Kulenkampff* 1952), so bleiben als „freie" Gliazellen (einer Nervenzelle nicht anliegende) ausschließlich solche zurück, die wie die Ependymzellen ein einheitlich log-normales Kollektiv bilden. Zum verbindlichen Beweis der vorgebrachten Hypothese, das Ependym stelle auch beim erwachsenen Tier eine Matrix für die Neubildung von Gliazellen dar, wird z. Z. an großem Material untersucht, ob eine Abhängigkeit besteht zwischen der Anzahl der Mitosen im Ependym und vorausgegangener Arbeitsleistung. *(Selbstberichte)*

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 17. April 1959

P. Fuchsig: **Zur Chirurgie rezidivierter, narbiger Gallengangsstenosen nebst Bemerkungen über die fokale Genese der Cholangitis.** An Hand von drei demonstrierten Fällen, die mehrfach ergebnislos wegen postoperativer Stenosen der Gallenwege auswärts operiert worden waren, wird die Hepatiko-Enterostomie mit „Präparation der Leberpforte" als typisches Verfahren geschildert. Die Art. hepatica communis dient dabei als Leitgebilde. Eine transhepatale Cholangiographie klärt zu Beginn der Operation die Lage des „Confluens" beider intrahepataler Hepatikusäste. Die Methode geht einerseits einen wesentlichen Schritt weiter als die „Zipfelplastik" nach *Götze*, während sie andererseits die noch eingreifendere „intrahepatale Cholangio-Enterostomie" nach *Dogliotti* u. *Longmire* vermeidet. Bei einem der Fälle sind nach längerem beschwerdefreiem postoperativem Intervall im Anschluß an eine radikale Gebißsanierung nach den jeweiligen Zahnextraktionen cholangitische Attacken aufgetreten. Die Frage der fokalen Genese dieser Schübe ist damit aufgeworfen, ohne daß sie befriedigend beantwortet werden könnte.

Aussprache: R. Oppolzer: Ich habe solche Anastomosen der Ductus hepatici zweimal mit gutem Erfolg nach Resektion eines Hepatikustumors vorgenommen. Bei einem Fall von Ikterus nach viermaliger Operation in den Gallenwegen konnte durch Resektion am linken Leberlappen mit Anastomose der Leber mit dem Magen der Ikterus wesentlich gebessert werden. Der Pat. verstarb an multiplen cholangitischen Abszessen der Leber. Fremdkörper in den Ductus hepatici, die so ähnlich wie die von Fuchsig demonstrierten aussahen, habe ich bei zwölf Operationen beobachtet. Bei der histol. Untersuchung fand sich in einem Fall ein gallig imbibierter Fibrinausguß des Hepatikus, ein abgestorbener Askaris, im anderen Fall lag im Zentrum des Fibrinausgusses ein Seidenfaden, der sich nach der ersten Operation später durch einen Einbruch eines Abszesses in den Hepatocholedochus abgestoßen hatte.

K. Keminger u. Frau N. Maager (a. G.): **Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Halsvenendruckes bei Strumektomien.** Es wurde nach der blutigen Meßmethode von *Moritz* u. *Tabora* an 45 Patienten und 15 Kaninchen in 120 Messungen der Druck in den oberflächlichen und tiefen Halsvenen gemessen und die Wirkung der Überdruckbeatmung sowie der Lagerung des Patienten während der Strumektomie untersucht. Es konnte festgestellt werden, daß durch die Intubationsnarkose oder Kopftieflagerung allein die venöse Luftembolie nicht vermieden werden kann. Eine Verhinderung des Lufteintrittes konnte nur während der Phase des forcierten Überdruckes erreicht werden. Ein wirksamer venöser Druckanstieg kann höchstens bis 2 Minuten aufrechterhalten werden, da er mit einem rapiden Druckabfall im arteriellen System beantwortet wird. Im Tierexperiment wurden durch die Erzeugung von Luftembolien diese Beobachtungen bestätigt (Film). Man kommt zu dem Schluß, daß jede Druckschwankung im venösen System die Luftembolie begünstigt und daß durch Intubation im Verein mit langwirkenden Muskelrelaxantien dieser Gefahr am besten entgegengetreten werden kann.

Aussprache: P. Fuchsig: Es herrscht die Meinung, daß die Intubationsnarkose bei der Strumektomie schlechthin die Gefahr der Luftembolie herabsetze. Tatsächlich ereigneten sich an der Chir. Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitales unter der Leitung von P. Huber bei 16 900 Strumektomien 6 und seither bei weiteren 3300 Fällen 1 letaler Fall von Luftembolie ausschließlich bei nicht intubierten Patienten. Demgegenüber beschrieb K. Huber aus der I. Chir. Klinik in Wien 1956 2 letale Fälle von Luftembolie, die sich bei horizontal gelagerten Fällen in Intubationsnarkose (Hypernephrom bzw. arterio-venöses Aneurysma am Hals) zugetragen hatten. Der Zusammenhang bedurfte also weiterer Untersuchungen. Es ist den Vortragenden gelungen, einige offene Fragen zu klären und zu zeigen, daß die Überdruckbeatmung, wenn auch in gewissen Grenzen und nur bei sachgemäßer Handhabung, die Gefahr einer Luftembolie eindämmen kann. Darüber hinaus ist man bei intubierten Patienten der Sorge um den freien Luftweg enthoben, die früher die operative Technik diktierte. Durch die Zusammenarbeit mit dem Anästhesisten verliert die Strumektomie die dramatische Note, die ihr

früher so und so oft anhaftete. Unregelmäßigkeiten der Atmung, Hustenstöße, Pressen mit den groben venösen Druckschwankungen werden vermieden. Alle diese Faktoren zusammen bewirken abgesehen von dem unmittelbaren Effekt der Überdruckbeatmung indirekt einen beträchtlichen Schutz vor der Luftembolie. Daher ist die Intubationsnarkose bei der Strumektomie allen anderen Narkoseverfahren überlegen.

F. Brücke fragt, wieso in einem Fall trotz „Lysthenon"-Verwendung doch noch ein Hustenstoß auftreten konnte.

O. Mayerhofer: Die Betonung bei der „Intubationsnarkose mit künstlicher Beatmung" muß meines Erachtens weniger auf der Intubation per se als vielmehr auf der Beatmung liegen. Der Anästhesist muß bei der Narkose für eine Strumektomie eine ausgeprägte negative Phase, wie sie bei der Spontanatmung auftritt, vermeiden, ohne jedoch dabei in den Fehler zu verfallen, durch zu hohe Beatmungsdrucke die Kreislaufmechanik zu stören.

Schlußwort: K. Keminger: Zur Anfrage von Brücke: Lysthenon wurde in diesem Fall unterdosiert und zu rasch abgebaut, so daß Hustenstöße möglich waren. Die Ausführungen von Mayerhofer können nur bestätigt werden.

Klinik und Pathologie der Osteomyelosklerose:

R. Klima: **Zur klinischen Problematik:** Die Osteomyelosklerose führt unter fortschreitender Fibrosierung und Einengung des Markraumes durch Knochenneubildung zu einer Verödung der Blutbildung im Knochenmark unter Aktivierung einer kompensatorischen Hämopoese in Milz und Leber, die den Ausfall der Markfunktion mitunter auch lange Zeit zumindest teilweise ausgleichen kann. Die Leistung der Ersatzblutbildung ist aber nicht beständig und vielfach pathologisch. Im besonderen in den Spätstadien entstehen oft progressive Anämien und Thrombopenien, mitunter aber auch überschießende Zellproduktionen, die zu leukämoiden Zuständen mit großen Milztumoren und Leberschwellungen führen, wobei auch Erythroblasten und Megakaryozyten ins Blut ausgeschwemmt werden. Für die Diagnose spricht bei leerer Sternalpunktion der Nachweis unreifer myeloischer und erythroblastischer Zellkerne sowie Megakaryozyten im Blut, wofür sich am besten das Leukozytenkonzentrat bewährt; ferner die Feststellung der extramedullären Blutbildung mit Hilfe der Leberbiopsie und bei negativem Röntgenbefund des Skelettes auch die Knochenbiopsie. Damit konnten in sechs Jahren 59 Fälle hämatologisch und histologisch verifiziert werden. Die Ätiologie ist unklar. Bei sekundären Osteomyelosklerosen, z. B. im Verlauf von chronischen myeloischen Leukämien, bzw. nach initialer Polyzythämie, könnte die Strahlen- oder Chemotherapie eine Rolle spielen.

H. Rieder: **Symptomatologie und Diagnostik.** Die Osteomyelosklerose wird charakterisiert durch 3 Hauptsymptome: 1. fortschreitende Fibrose und Sklerose des Knochenmarkes, 2. meist hochgradige Splenohepatomegalie durch Ausbildung einer kompensatorischen extraossären Blutbildung, 3. myeloid-erythroblastisches Blutbild. Die Ersatzhämatopoese ist anfangs ausreichend oder überschießend (polyzythämisches Initialstadium), wird später jedoch zunehmend insuffizient, so daß schwere Anämien entstehen, die schließlich den Tod des Patienten herbeiführen. Die Leukozytenzahlen sind meist erhöht, in der Regel jedoch nicht über 50 000 Zellen, seltener bestehen Leukopenien. Neben seltenen Thrombozytosen mit über 1 Mill. Plättchen kommt es meist zu Thrombopenien. Manchmal tritt hämorrhagische Diathese auf, selten auch Hämolyse. Die Diagnose wird aus dem leeren oder zellarmen Knochenmark, dem Milztumor und dem myeloid-erythroblastischen Blutbild gestellt. Sehr charakteristisch ist das am besten im Leukozytenkonzentrat erfaßbare Auftreten von Megakaryozyten im peripheren Blut. Bei systematischer Anwendung aller genannten Methoden (Leukozytenkonzentrat, gezielte Leberbiopsie, Knochenbiopsie und Skelettröntgen) bereitet die Differentialdiagnose gegen subleukämische Myelosen, Polyzythaemia vera, Panmyelophthise und Hepatosplenomegalien anderer Genese meist keine Schwierigkeiten. Die Erkrankung tritt meist ausschließlich nach dem 40. Lebensjahr auf und verläuft im allgemeinen gutartiger als chronische Leukämien. Die Therapie besteht in wiederholten Bluttransfusionen und symptomatischen Maßnahmen.

H. Czitober (a. G.): **Die Knochenbiopsie.** 1. Die Knochenbiopsie ist eine relativ einfache und gefahrlose klinische Untersuchungsmethode. 2. Wie unsere Erfahrungen zeigen, gewährt sie eine direkte Beobachtung von Strukturveränderungen nicht nur des Knochengewebes, sondern vor allem auch des Knochenmarkes. 3. Das gewonnene histologische Bild bietet wertvolle diagnostische und differentialdiagnostische Möglichkeiten zur Unterscheidung von Blutkrankheiten und anderen Markerkrankungen. Darüber hinaus bietet die Methode erstmalig die Möglichkeit, die Vorgänge im Knochenmark intravital bei erhaltener Struktur zu erfassen und zu erforschen. 4. Speziell bei der Osteomyelosklerose erlaubt die Methode den Einblick in die Pathomorphologie der Erkrankung und zeigt ein vielfältiges Bild der Entwicklung mit Osteoklasie, fortschreitender Markfibrose und nachfolgender aktiver Knochenneubildung.

G. Hartmann: **Zur Problematik der Pathogenese der Osteomyelosklerose.** Das pathologisch-anatomische Bild der für die Osteomyelosklerose typischen Knochenmarksveränderungen besteht in einer zunehmenden fibrösen Verödung des Knochenmarkorgans, die multizentrisch mit peristatischen Durchblutungsstörungen, Plasmadiapedese und kleinen Nekroseherden beginnt und entweder unmittelbar schleichend oder über ein buntes Granulationsgewebe des Markmesenchyms in eine Myelofibrose übergeht. In Spätfällen kommt es typischerweise zu einer endostalen Hyperostose. Die als vikariierend sekundär aufgefaßte Hämozytopoese in Milz und Leber führt zu dem kennzeichnenden Milztumor und zu der meist deutlichen Leberschwellung. Das feingewebliche Bild im Knochenmark spricht am ehesten für einen stufenförmigen Ablauf eines degenerativ-entzündlichen Geschehens und mehr gegen die Annahme eines neoplastischen (leukotischen, bzw. retikulotischen) Prozesses. Die Ätiologie ist unklar und vermutlich uneinheitlich, daher ist die Osteomyelosklerose mehr ein klinisch und pathologisch-anatomisch umrissenes Syndrom.

Aussprache: K. Lachnit: *Wyatt u. Mitarbeiter* haben in über 150 Fällen, davon 30 selbst beobachtet, anamnestisch relativ häufig die Einwirkung von knochenmarksschädigenden Noxen, wie besonders Benzol oder ähnlicher Substanzen, feststellen müssen. Lachnit fragt an, ob in dem von Klima u. Mitarb. bearbeiteten Material gleichfalls diese Noxe zum Teil anamnestisch in Frage komme.

Schlußwort: R. Klima. Eine Benzolexposition konnte in keinem der eigenen Fälle nachgewiesen werden.

R. Formanek (a. G.): **Zur Röntgendiagnose.** Unter 50 röntgenologisch untersuchten Fällen von nachgewiesener OMS fand sich bei 36 eine teils diffuse, teils herdförmige Sklerosierung der Substantia spongiosa mittleren bis höheren Grades im Bereiche des Stammskelettes und der proximalen Extremitätenteile. 11 Fälle zeigten neben herdförmiger Sklerosierung multiple porotische bzw. osteolytische Herde. Für den Röntgenologen besteht die größte Schwierigkeit in der Abgrenzung dieser pathologischen Veränderungen von einer generalisierten osteoplastischen bzw. gemischt osteoplastischen Metastasierung. Die Klärung der Diagnose ist nur in Zusammenarbeit mit der Klinik möglich. Die Marmorknochenkrankheit *(Albers-Schönberg)* ist durch das Auftreten im Wachstumsalter, durch die Auftreibung der Metaphysen und durch bandförmige Sklerosierung der langen Röhrenknochen von der OMS abgrenzbar. Spontanfrakturen wurden nicht beobachtet. Kurze Besprechung der Differentialdiagnose gegenüber Sklerosierungen bei Blei-, Phosphor- und Fluorintoxikation.

Aussprache: N. Steffen: Kann eine in graduellem Zusammenhang stehende Entwicklung zwischen zunehmender fibröser Verödung der medullären Blutbildung und zunehmender extramedullärer Blutbildung beobachtet werden, oder gibt es auch Fälle, in denen die extramedulläre Blutbildung, insbesonders in der Milz, exzessiv überwiegt, während im Knochenmark noch keine allzu weit gehende fibröse Verödung stattgefunden hat? Erscheinen solche Fälle dann doch vom Gesichtspunkt einer durchführbaren Splenektomie aus zu betrachten?

Schlußwort: R. Klima: Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Marksklerosierung und der Größe des Milztumors kann nicht festgestellt werden. In 4 Fällen wurde auswärts eine Milzexstirpation durchgeführt; in keinem der Fälle war aber eine positive Wirkung auf den Krankheitsablauf erkennbar. *(Selbstberichte)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Aufklärungspflicht des Arztes vor gefährlichen Behandlungen

In einem umfangreichen, ernst ausgewogenen Urteil vom 9. 12. 1958 (VI ZR 203/57) hat der Bundesgerichtshof sich erneut mit der Frage beschäftigt, ob und in welchem Maße der Arzt seinen Patienten auf Gefahren, die einer Operation oder Heilbehandlung innewohnen können, hinweisen, ihn aufklären und belehren müsse. Dieses Problem ist in der Rechtsprechung und im Schrifttum schon häufig erörtert worden, wobei sich immer wieder gezeigt hat, daß Ärzte und Richter die Dinge aus ganz verschiedener Perspektive betrachten und daher keineswegs zu übereinstimmenden Ergebnissen kommen.

Wie schon in einem früheren Urteil des Bundesgerichtshofs vom 10. Juli 1954, handelte es sich wiederum um Körperschäden, die bei einer Elektroschockbehandlung aufgetreten waren. Kläger war ein chronischer Alkoholiker, bei dem die Elektroschockbehandlung als einzige Möglichkeit noch geblieben war.

Der Bundesgerichtshof setzt sich in seinem Urteil mit den mannigfaltigen Einwendungen, die von ärztlicher Seite gegen eine vermeintliche Überspannung der Anforderungen an die Aufklärungspflicht erhoben worden sind, auseinander. Dabei geht er davon aus, daß — außer bei besonderen Ausnahmefällen der Gefahr im Verzuge, wie sie etwa bei einem bewußtlos ins Krankenhaus Eingelieferten vorliegen können — jeder Eingriff in den Körper grundsätzlich von der Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters abhängig ist. Ein Behandlungszwangsrecht, wie es gelegentlich zur Zeit des Nationalsozialismus erörtert wurde, wird allgemein abgelehnt. Beiläufig weist der Bundesgerichtshof darauf hin, daß „die Angehörigen" kein Mitspracherecht haben, wie es in Ärztekreisen manchmal irrig angenommen wird; maßgebend ist nur der Patient selbst oder, wenn er nicht willensfähig oder minderjährig ist, sein gesetzlicher Vertreter. Das Gericht übersieht auch nicht, daß zwischen Arzt und Patient ein besonderes Vertrauensverhältnis herrscht, und es hält es für durchaus denkbar, daß ein Patient voller Vertrauen alles dem Arzt überläßt, ohne selbst Näheres hören zu wollen. Im übrigen fordern aber Freiheit und Würde der menschlichen Persönlichkeit, den Willen des Patienten zu achten, selbst wenn sich dies — medizinisch gesehen — nicht zu seinem Besten auswirkt. Allerdings ist es auch Aufgabe des Arztes, den Patienten hinsichtlich der Gefahren zu beruhigen, seine Selbstsicherheit zu stärken und die Dinge mit ihm zu besprechen und abzuwägen. Gegenüber früheren Darlegungen hat der Bundesgerichtshof allerdings schon etwas eingeschränkt: zur restlosen Aufklärung ist der Arzt nicht gezwungen, wenn dadurch das Leben und die Gesundheit des Patienten ernstlich gefährdet würde, es soll nicht durch eine zu weitgehende Aufklärung der Heilerfolg selbst beeinträchtigt werden. Hat aber ein Arzt nicht auf die typischen Gefahren eines Eingriffes hingewiesen, dann kehrt sich die Beweislast dahin um, daß er seinerseits dartun muß, welche triftigen Gründe ein Unterlassen der Aufklärung forderten.

Die Aufklärung braucht auch nur die für die Behandlung typischen Gefahren zu enthalten; es brauchen keinesfalls alle auch nur entfernt denkbaren Möglichkeiten erwähnt zu werden. Daß selbst einmal der kleinste Eingriff trotz aller Vorsichtsmaßnahmen Komplikationen im Gefolge haben kann, weiß letztlich jeder Mensch. Bei einer Elektroschockbehandlung, wie sie hier vorgenommen worden war, gab es nun aber mindestens in der Frühzeit dieser Behandlungsmethode gewisse Gefahren, die jedoch mit der Entwicklung neuerer Geräte an Bedeutung rasch abnahmen. Der Bundesgerichtshof hat diese Erwägung in den Vordergrund gestellt und die Sache zur erneuten Verhandlung an das Berufungsgericht zurückverwiesen. Hierbei hat das Gericht ausgeführt, es müsse noch eingehend untersucht werden, ob zur Zeit der Behandlung Komplikationen der in Betracht kommenden Art noch als typisch angesehen werden mußten oder ob sie bereits ungewöhnliche Seltenheiten waren. Es war seitens der Klinik vorgetragen worden, daß in weniger als einem Tausendstel der Behandlungsfälle solche Komplikationen noch vorkamen. Hiervon hängt es ab, ob eine Aufklärungspflicht bestand oder ob die Aufklärung unterbleiben durfte. *Dr. St.*

Sicherungsmaßnahmen bei Anwendung artfremder Seren

In einem Urteil vom 16. Januar 1959 — VI ZR 25/58 — (NJW. [1959], S. 815) hat sich der Bundesgerichtshof darüber geäußert, welche Sicherungsmaßnahmen der Arzt bei Verabreichung einer Tetanus-Antitoxin-Injektion zu treffen hat, wenn der Patient einige Zeit vorher bereits eine solche Injektion erhalten hat. Auch der praktische Arzt muß sich — wie der BGH. ausführt — der erhöhten Gefahren bewußt sein, die bei der wiederholten Einspritzung eines artgleichen Antitoxin-Serums entstehen können. Wenn bei einem Patienten die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion nicht ganz fernliegt, muß der Arzt die Behandlung darauf einstellen und die in der ärztlichen Kunst bekannten und empfohlenen Maßnahmen anwenden, die geeignet sind, dem Eintritt schädlicher Folgen, insbesondere eines Schocks, entgegenzuwirken. Solche Maßnahmen sind etwa eine Desensibilisierung oder ein Serumwechsel. Dem Arzt wird es jedenfalls zum Vorwurf gemacht werden können, wenn er die Möglichkeit schädigender Folgen überhaupt nicht in den Kreis seiner Erwägungen aufgenommen und demgemäß von einfach durchzuführenden Schutzmaßnahmen abgesehen hat.

Das vorstehend erwähnte Urteil steht grundsätzlich in Übereinstimmung mit einem früheren Urteil des BGH. vom 27. 11. 1952 — VI ZR 25/52 — (NJW. [1953], S. 257), in dem der BGH. ebenfalls ausgeführt hat, daß die Unterlassung von üblichen Sicherungsmaßnahmen ein Kunstfehler, d. h. ein Verstoß gegen einen allgemein anerkannten Grundsatz der ärztlichen Wissenschaft ist.

Dr. jur. Georg *Schulz*, Hannover-Kleefeld, Wallmodenstr. 62

Tagesgeschichtliche Notizen

— Auf der 41. westdeutschen Rektorenkonferenz in München, die am 26. 6. 1959 zu Ende ging, stand erneut die im Euratom-Vertrag vereinbarte „Gründung einer wissenschaftlichen Anstalt mit Universitätsniveau" zur Debatte. Der Präsident der Konferenz, Prof. *Jahreiss* (Köln), teilte mit, die Rektoren hätten sich strikt gegen die Pläne der „Europa-Universität" ausgesprochen, wonach es künftig drei Arten von Universitätseinrichtungen geben solle: Die alten Hochschulen, neue „Établissements" an verschiedenen Orten und alte Universitäts-Institute, die sich durch ein „europäisches Etikett" von den übrigen unterscheiden. Die Einrichtung einer europäischen Universität könne auch nicht die Probleme lösen, welche durch die 580 000 Studenten der sechs WEU-Länder entstanden seien, betonte Prof. *Jahreiss.* — Weiter beschäftigte sich die Rektorenkonferenz mit dem Vorschlag einer „Nationalstiftung des Deutschen Volkes für die Wissenschaft", die aus dem Erlös veräußerten Bundesvermögens errichtet werden und Probleme des Hochschullehrernachwuchses lösen helfen soll.

— Ungeborene Kinder haben keinen Unfall-Versicherungsschutz; so entschied das Bundessozialgericht in Kassel. Ein zum Zeitpunkt des Unfalls noch ungeborenes Kind könne später keine Unfallrente beanspruchen. Etwaige erhöhte Aufwendungen der Mutter, die durch die Gesundheitsschädigung des Kindes entstünden, seien Vermögensschaden; die gesetzliche Unfallversicherung brauche dafür nicht aufzukommen. (Mit dieser Entscheidung wies das Bundessozialgericht den Rentenanspruch der inzwischen volljährig gewordenen Tochter einer Bauersfrau ab, die zwei Monate vor der Geburt des Kindes beim Heuabladen vom Wagen gestürzt war [Betriebsunfall]. Während die schwangere Frau unverletzt blieb, stellten sich bei dem Kind später schwere Gesundheitsstörungen ein.)

— Weniger Alkoholkonsum in der Bundesrepublik: Bei den Getränkeausgaben hat sich in den letzten 20 J. eine deutliche Verschiebung zugunsten der alkoholfreien Erfrischungsgetränke ergeben. Ein Vergleich der Verbraucherausgaben für Getränke zwischen dem Jahr 1938 und dem Jahr 1958 zeigt, daß sich der Anteil der Hausgetränke wie Milch, Kaffee, Tee an den gesamten Getränkeausgaben in dieser Zeit von 36 auf 38% erhöht hat. — Dagegen ging der Anteil der alkoholischen Getränke fühlbar von 61 auf 55% zurück. Am stärksten profitierten von diesem Rückgang die sogenannten Frischgetränke, also Mineralwasser, Limonaden, Moste, die ihren Anteil von 3 auf 7% ausweiten und damit mehr als

verdoppeln konnten. (Für diese Bevorzugung der alkoholfreien Erfrischungsgetränke dürften die zunehmende Motorisierung und die sportlichere Einstellung der deutschen Verbraucher verantwortlich sein.)

— In diesem Sommer feiert das in Oberbayern südlich von München an der Isartalbahn gelegene Bad Heilbrunn sein 800-jähriges Bestehen. Im Jahre 1159 legten Benediktinermönche die Jodquelle frei, die sich dadurch auszeichnet, daß sie nicht schwefelwasserstoffhaltig ist. Die Heilanzeigen der Adelheidquelle sind: Bluthochdruck, Herz- und Arterienverkalkung, Kreislaufstörungen und Jodmangelkropf.

— Die 11. Deutsche Therapiewoche findet vom 30. August bis 5. September 1959 in Karlsruhe statt. Präsident und Wissenschaftl. Leiter: Prof. Dr. med. L. R. Grote. Hauptthemen: Neuere Ergebnisse klinischer Forschung und ihre Bedeutung für die ärztliche Praxis. Neuzeitliche Probleme der Kieferorthopädie. Verkehrsunfall und praktischer Arzt. Geburtshilfe des praktischen Arztes. Die Pathologie und Therapie der sogenannten Parodontose. Orthopädie des Arztes in der Praxis. Schweizerische Beiträge zu ausgewählten Kapiteln der Therapie. Für die Praxis wichtige Gesichtspunkte bei der Behandlung von Hautkrankheiten. Psychotherapie und Pharmakotherapie. Die funktionsübende Therapie. Praktische Therapie der Kreislauferkrankungen (Besondere Berücksichtigung der Hypo- und Hypertonie). Der Schmerz als therapeutisches Problem. Die Bedeutung der entspannenden Gymnastik in der allgemeinen Therapie. Augenkrankheiten, ihre Erkennung und Behandlung in der Praxis. Ernährung und Diät. Probleme und Problematik der Sauerstofftherapie. Diagnostik und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege. In Diskussionskreisen ist Gelegenheit geboten, spezielle therapeutische Fragen zu erörtern. Das umfangreiche Programm ist zu erhalten beim Kongreßbüro, II. Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten, Karlsruhe, Moltkestraße. Quartierbestellungen beim Verkehrsverein Karlsruhe, Bahnhofplatz 4.

— Der 1. Praktikerkongreß findet am 26. und 27. September in Wien (II. Med. Univ.-Klinik, Prof. Dr. Fellinger, Wien, IX., Allgemeines Krankenhaus) statt. Themen und Referenten: J. K. Gärtner, Hainewalde: Die eigenständigen Grundlagen der allgemein-praktischen Medizin. M. Hiti, Bruck an der Mur: Wann dürfen wir in der Praxis von Pertussis sprechen? Round-Table-Konferenz. Es diskutieren H. Drexler (Allg. Prakt.), J. K. Gärtner (Allg. Prakt.), M. Hiti (prakt. Päd.), V. Lachnit (Wien, klin. Int.), H. Loebenstein (Wien, prakt. Urolog), B. Mehnert (München, Bakteriolog.), H. Mehnert (München, poliklin. Int.), S. Rummelhardt (Wien, klin. Urolog) und H. Scholer (Chefarzt e. inn. Abt.) über Diagnostik und Therapie beim Harndrang-Fall in der Praxis (unter besonderer Berücksichtigung der Harnwegeinfektionen). K. Engelmeier, Oelde: Die Situation des Allgemeinpraktikers in der Deutschen Bundesrepublik. H. Drexler, Pernegg-Hötzelsdorf: Überlegungen eines Praktikers während einer Hepatitisepidemie. H. Scholer, Liestal: Die graphische Anamnese, ein Weg zur Saldo-Diagnose. F. Prosenc, Wiener Neustadt: Die Problematik der Karteiführung in der Allgemeinpraxis. R. N. Braun, Brunn an der Wild: Eine einfache, neue Methode zur prinzipiellen Verbesserung der praktischen Diagnostik. P. Hansen, Hamburg: Wann muß man in der Praxis an Hautmykosen denken? L. Schlegel, Zürich: Die Therapie in der Allgemeinpraxis. Kongreßgebühr 60 ö. S (10 DM), Tageskarte 30 ö. S (5 DM). Auskünfte und Anmeldungen bei Dr. R. N. Braun, Brunn an der Wild, Niederösterreich. Gleichzeitige Überweisung der Kongreßgebühr an das Konto 2440 (Arbeitsgemeinschaft f. prakt. ang. Med.) bei der N. Ö. Landeshypothekenanstalt, Wien I, erbeten. Quartierbestellung bis zum 1. September an das Österreichische Verkehrsbüro, Kongreßreferat, Wien I, Friedrichstraße 7.

— Vom 24. August bis 5. September 1959 veranstaltet die Bundesärztekammer den 7. Internationalen Lehrgang für praktische Medizin in Meran unter dem Gesamtthema „Therapie mit neuen Wirkstoffprinzipien". Der Lehrgang wird eröffnet durch einen Festvortrag von Prof. Dr. med. et med. dent. et phil. W. Artelt, Frankfurt a. M. „Die Geschichte der Therapie". Anfragen und Anmeldungen an das Kongreßbüro der Bundesärztekammer, Köln-Lindenthal, Haedenkampstraße 1.

— 9. Atemtherapie-Seminar und Atemmassage-Lehrgang vom 7. bis 12. September 1959 in Freudenstadt, Kleiner Kursaal, täglich 9.00—12.30 Uhr. Leitung Dr. med. V. Glaser, Freudenstadt. Themen: Atemdiagnostik, Atemgesetze, Atempathologie und -therapie. Das Schwergewicht wird auf die indirekte Atemführung über Haltung, Bewegung, Vorstellung und Massage gelegt, insbesondere die chinesische Meridianlehre als Grundlage der Atemtherapie. (Kai-ra-ku-Übungen, als atemzwingende Stellungen.) Anmeldung: Dr. med. V. Glaser, Freudenstadt, Lauterbadstraße 24; wegen Teilnehmerbeschränkung bis 15. August. Bindende Anmeldung durch Überweisung der Teilnehmergebühr von 80,— DM auf Postscheckkonto Karlsruhe Nr. 582 46. Zimmerbestellung durch die Kurverwaltung Freudenstadt.

— Der erste Internationale Kurs für Militär-Medizin wird vom Comité Internat. de Méd. et de Pharmacie militaires (in Zusammenarbeit mit dem internat. Roten Kreuz und der Weltgesundheitsorganisation) vom 11.—19. Sept. 1959 in dem schweizerischen Sportzentrum Macolin/Jura abgehalten. Fachleute aus verschiedenen Armeen dozieren über Grundlagen des Militärsanitätswesens (einschl. Kriegs-Chirurgie und -hygiene) sowie über die moralischen und rechtlichen Belange des Kriegssanitätsdienstes. Teilnahmeberechtigt sind San.-Offz. (auch Reserve) und Rotkreuz-Ärzte aller Staaten. Keine Kursgebühr; Aufenthaltskosten pro Tag 10sFr. — Wegen begrenzter Teilnehmerzahl rasche Anmeldung ratsam an: Secrétariat-Général du CIMPM.; Hôpital Militaire, Liège (Belgique).

— 13. Psychotherapie-Seminar vom 19. bis 23. September 1959 in Freudenstadt (Schwarzwald). Thema: Vom Altwerden und vom Altwerdenkönnen. 1. Über das Ziel des Alterns (Doz. Dr. Däumling, München). — 2. Über die Nöte des Alterns (Dr. Graf Wittgenstein, München). 3. Zur Chrono-Physiologie des Alterns (Prof. Dr. Grote, Freiburg). 4. Zur Psycho-Pathologie des Alters (Fritz Riemann, München). 5. Biose, Neurose, Sklerose (Dr. W. F. Seemann, Heidelberg). 6. Alter und Altern als soziales Problem (Dr. F. Oelze, Hamburg). Seminare und Kurse: 1. Keimsituationen zu Störungen des Alterns (Dr. Klüver, München). 2. Kasuistik zu den Themen Biose, Neurose, Sklerose (Seemann). 3. Logik und Analogik in Kulten, Märchen und Träumen (Graf Wittgenstein). 1. Rhythmisierende Entspannungstherapie (Frau M. Fuchs, Heidelberg). 2. Vorbereitung zur natürlichen Geburt (Dr. G. Krebs, Villingen). Auskunft durch Dr. Graf Wittgenstein, München, Königinstr. 101.

— Rundfunk: NDR, UKW, 19. 7. 1959, 22.45: Zwischen Biedermeier und Chloroform. Das nicht immer besonnte Leben Carl Ludwigs Schleichs. Eine Sendung zur 100. Wiederkehr seines Geburtstages. Manuskript: Paul Hühnerfeld. MW, 24. 7. 1959, 22.55: Berufliche Umwelt als Krankheitsfaktor. Es spricht Prof. Dr. A. Jores, Hamburg. Österreichischer Rundfunk, 2. Programm, 20. 7. 1959, 14.40: Prof. Dr. W. Hesse, Johannesburg: Gleichschaltung der Universitäten in Südafrika. 21. 7. 1959, 9.00: Das Jahrhundert der Chirurgen. Hörfolge nach dem gleichnamigen Buch von Jürgen Thorwald. Manuskript: Dr. K. Niel. Regie: S. Dobretsberger. 23. 7. 1959 17.15: Psychologie und Werbung. Ein Gespräch mit Prof. Dr. K. Skowronnek. 17.40: Aufstieg der Heilkunde. Manuskript: Prim. Dr. H. Rotter. 3. Programm, 24. 7. 1959, 18.40: Gesundheitsgefährdung im industriellen Zeitalter (4). Dr. H. Dibold: Die gleitende Arbeitswoche.

— Der Präsident der Ärztekammer Hamburg, Dr. Ernst Fromm, wurde zum Präsidenten der Bundesärztekammer gewählt. Er wird die Ehrenpräsidentschaft des Kongresses der Internationalen Vereinigung der Medizinischen Presse in Köln (3. bis 5. Juli) übernehmen.

Hochschulnachrichten: München: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. G. Ziegelmayer erhielt in der Naturwissenschaftlichen Fakultät einen Lehrauftrag für Humangenetik.

Todesfälle: Prof. Dr. med. L. Nürnberger, em. o. Prof. für Geburtshilfe und Gynäkologie an der Univ. Köln, starb am 10. April 1959 im 75. Lebensjahr. — Prof. Dr. med. K. Böhmer, o. Prof. für Gerichtliche Medizin an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, starb Anfang Juni 1959 im Alter von 64 J. — Der Frauenarzt Dr. Grantley Dick Read starb in Roxham/England 69j. am 11. Juni 1959. Mit seinem Namen ist die vielbesprochene Methode der „schmerzlosen Geburt" verknüpft.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.

Gla-
Atem-
rekte
e ge-
e der
gen.)
ße 24;
dung
Post-
Kur-

tär-
nacie
und
dem
Fach-
des
owie
itäts-
und
osten
amel-
taire,

otem-
Alt-
(Doz.
(Dr.
des
s Al-
r. W.
blem
imsi-
Ka-
. Lo-
en-
hs,
ebs,
chen,

eder-
Lud-
Ge-
2.55:
. A.
0. 7.
tung
t der
rgen
ets-
räch
inde.
8.40:
old:

nm,
wird
Ver-
men.
rer.
chen

. für
April
. für
dorf,
Dr.
1959.
nerz-

rank-
. W.

preis
etzten
. nur
rtlich
26/28,
chner